

Aus der Kinderklinik
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Prof. Dr. med. F. H. Dost

Die Eliminationsgeschwindigkeit
von Sulfasomidin, PAH und BSP beim Kind
nach Alkalisierung und Ansäuerung

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

Eingereicht von
Ivar Roots
Berlin

Gießen 1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545921_0034

Aus der Kinderklinik
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Prof. Dr. med. F. H. Dost

Die Eliminationsgeschwindigkeit
von Sulfasomidin, PAH und BSP beim Kind
nach Alkalisierung und Ansäuerung

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

Eingereicht von
Ivar Roots
Berlin

Gießen 1971



Dekan: Professor Dr. HJ. Staudinger
Referent: Professor Dr. E. Gladtko
Correferent: Professor Dr. H. J. Dengler

I. Einleitung	
1.1. Zweck und Umfang der Untersuchung	1
1.2. Methodische Grundlagen	2
1.3. Aufbau des Werkes	3
II. Hauptteil	
2.1. Die Bedeutung der ...	4
2.2. Die ...	5
2.3. Die ...	6
2.4. Die ...	7
2.5. Die ...	8
2.6. Die ...	9
2.7. Die ...	10
2.8. Die ...	11
2.9. Die ...	12
2.10. Die ...	13
2.11. Die ...	14
2.12. Die ...	15
2.13. Die ...	16
2.14. Die ...	17
2.15. Die ...	18
2.16. Die ...	19
2.17. Die ...	20
2.18. Die ...	21
2.19. Die ...	22
2.20. Die ...	23
2.21. Die ...	24
2.22. Die ...	25
2.23. Die ...	26
2.24. Die ...	27
2.25. Die ...	28
2.26. Die ...	29
2.27. Die ...	30
2.28. Die ...	31
2.29. Die ...	32
2.30. Die ...	33
2.31. Die ...	34
2.32. Die ...	35
2.33. Die ...	36
2.34. Die ...	37
2.35. Die ...	38
2.36. Die ...	39
2.37. Die ...	40
2.38. Die ...	41
2.39. Die ...	42
2.40. Die ...	43
2.41. Die ...	44
2.42. Die ...	45
2.43. Die ...	46
2.44. Die ...	47
2.45. Die ...	48
2.46. Die ...	49
2.47. Die ...	50
2.48. Die ...	51
2.49. Die ...	52
2.50. Die ...	53
2.51. Die ...	54
2.52. Die ...	55
2.53. Die ...	56
2.54. Die ...	57
2.55. Die ...	58
2.56. Die ...	59
2.57. Die ...	60
2.58. Die ...	61
2.59. Die ...	62
2.60. Die ...	63
2.61. Die ...	64
2.62. Die ...	65
2.63. Die ...	66
2.64. Die ...	67
2.65. Die ...	68
2.66. Die ...	69
2.67. Die ...	70
2.68. Die ...	71
2.69. Die ...	72
2.70. Die ...	73
2.71. Die ...	74
2.72. Die ...	75
2.73. Die ...	76
2.74. Die ...	77
2.75. Die ...	78
2.76. Die ...	79
2.77. Die ...	80
2.78. Die ...	81
2.79. Die ...	82
2.80. Die ...	83
2.81. Die ...	84
2.82. Die ...	85
2.83. Die ...	86
2.84. Die ...	87
2.85. Die ...	88
2.86. Die ...	89
2.87. Die ...	90
2.88. Die ...	91
2.89. Die ...	92
2.90. Die ...	93
2.91. Die ...	94
2.92. Die ...	95
2.93. Die ...	96
2.94. Die ...	97
2.95. Die ...	98
2.96. Die ...	99
2.97. Die ...	100
2.98. Die ...	101
2.99. Die ...	102
2.100. Die ...	103
III. Schluss	
3.1. Zusammenfassung	104
3.2. Ergebnisse	105
3.3. Diskussion	106
3.4. Zusammenfassende Aussage	107
3.5. Schlussfolgerungen	108

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG

1.1 <u>Die Abhängigkeit der Ausscheidung von schwachen Säuren und Basen vom Urin-pH</u>	1
1.11 Die Theorie der nicht-ionischen Diffusion	4
1.2 <u>Fragestellung</u>	8

2. METHODIK

2.1 <u>Ermittlung der Stoffwechselstandardgrößen</u>	8
2.2 <u>Versuchsaufbau</u>	11
2.21 Verwendete Präparate	12
2.22 Technik der Blutentnahme und Applikation der Testsubstanzen . .	13
2.23 Bestimmung des Blut-pH	13
2.24 Bestimmung des Urin-pH	14
2.25 Alkalisierung mit Natriumbikarbonat	14
2.26 Säuerung mit Ammonchlorid	14
2.27 Versuchszeitplan und kurze Diskussion des Versuchsaufbaues	15
2.28 Auswahl der Probanden	16
2.3 <u>Chemische Nachweismethoden</u>	17
2.31 Sulfasomidinnachweis	17
2.32 PAH-Nachweis	19
2.33 BSP-Nachweis	20
2.4 <u>Rechnerische Behandlung der Versuchsergebnisse</u>	20

3. ERGEBNISSE

3.1 <u>Sulfasomidin</u>	
3.11 Alkalisierung	21
3.12 Säuerung	23
3.13 Kontrollgruppe	24
3.14 Zusammenfassende Auswertung aller Sulfasomidinbelastungen	25

3.2	<u>para-Aminohippursäure</u>	
3.21	Alkalisierung	26
3.22	Säuerung	27
3.23	Kontrollgruppe	28
3.24	Zusammenfassende Auswertung aller PAH-Belastungen	29
3.3	<u>Bromsulphalein</u>	
3.31	Alkalisierung	29
3.32	Säuerung	31
3.33	Kontrollgruppe	31
4.	DISKUSSION	
4.1	<u>Sulfasomidin</u>	33
4.2	<u>para-Aminohippursäure</u>	40
4.3	<u>Bromsulphalein</u>	43
5.	ZUSAMMENFASSUNG	49
6.	ANHANG (Tabellen)	51
7.	LITERATURVERZEICHNIS	70

1. EINLEITUNG

1.1 Die Abhängigkeit der Ausscheidung von schwachen Säuren und Basen vom Urin-pH

Es ist seit längerer Zeit bekannt, daß die renale Ausscheidungsgeschwindigkeit von schwachen Säuren und Basen durch das Urin-pH beeinflusst wird. ÖSTBERG (55) fand 1931 bei experimentellen Untersuchungen, daß Zitronensäure bei alkalischem Urin schneller ausgeschieden wird als bei saurem Urin. Ein analoges Verhalten beobachteten 1944 SMULL et al. (76), als sie den Einfluß von Bikarbonatgaben auf den Salicylsäureblutspiegel untersuchten. Sie vermuteten bereits, daß Bikarbonat die renale Salicylsäureausscheidung erhöhe, ohne aber Näheres über den Mechanismus sagen zu können.

Zwei Jahre später fanden SMITH et al. (75) und 1948 auch PARKER (57) eine direkte Abhängigkeit der Salicylsäureausscheidung vom experimentell variierten Urin-pH. Diesem Befund kam eine große Bedeutung zu, da bei der Salicylsäuretherapie des rheumatischen Fiebers ein genügend hoher und konstant bleibender Blutspiegel erreicht werden muß. Dies wurde aber durch die damals übliche gleichzeitige Applikation von Natriumbikarbonat gefährdet, das zwar die toxischen gastrointestinalen Nebenwirkungen der Salicylsäure mindert, andererseits aber das Urin-pH ins Alkalische verschiebt, und so die Ausscheidung dieses Medikamentes beschleunigt. Bei Vergiftungszuständen sollte dieser Effekt hingegen ausgenützt werden (78).

Auch die Clearances von anderen schwachen Säuren erwiesen sich im gleichen Sinne abhängig von der Wasserstoffionenkonzentration des Harns wie die von Zitronen- und Salicylsäure. Tabelle 1 führt einige Verbindungen auf.

Auch für die renale Elimination von schwachen Basen stellte sich das Urin-pH als wichtiger Parameter heraus. Als Erste demonstrierten dies 1942 HAAG u. LARSON (32) am Nicotin, ein Jahr später auch am Chinin (33). Im Gegensatz zu den schwachen Säuren zeigen Nicotin und Chinin eine raschere Elimination bei saurem Urin. Dieses Verhalten konnte in der Folgezeit für viele weitere schwach basisch reagierende Stoffe nachgewiesen werden,

1931	Zitronensäure	ÖSTBERG (55)
1944	Salicylsäure	SMULL et al. (76)
1942	Sulfonamide	PETERSON u. FINLAND (59)
1954	p-Aminohippursäure	JENSON et al. (39)
1957	Phenobarbital	WADDEL u. BUTLER (82)
1960	Phenylbutazon	GUTMAN et al. (31)
1960	Indolessigsäure	MILNE et al. (52)
1961	Nitrofurantoin	WOODRUFF et al. (86)
1962	Phenolrot Bromphenolblau Bromkresolgrün	LEW et al. (48)
1967	Aminosäuren	BRAUN et al. (14)

Tab. 1: Einige schwache Säuren, deren Eliminationsgeschwindigkeit vom pH des Tubulusurins abhängt.

siehe Tab. 2. Tabelle 1 und 2 enthalten beide sowohl körperfremde als auch körpereigene Substanzen.

HAAG u. LARSON führten bereits 1942 die von ihnen beobachtete schnellere Ausscheidung von Nicotin im sauren Urin auf Änderungen im Dissoziationsgrad zurück. Da der pK_a -Wert des Nicotins mit 8,07 im Alkalischen liegt, wird die Dissoziation im sauren Urin sehr begünstigt. In dieser ionisierten Form werde das Nicotin im Tubulussystem der Niere nicht oder nur wenig reabsorbiert, die Folge sei die erhöhte Ausscheidung.

Diese Deutung legen auch JAILER, ROSENFELD u. SHANNON (38) ihren analogen Befunden über die Urin-pH-Abhängigkeit beim Chinacrin, Chloroquin und Santochin zugrunde. Zusätzlich machen sie die Annahme, daß diese Antimalariamittel teils im Glomerulusfiltrat erscheinen, teils aktiv im proximalen Tubulus sezerniert werden. Beide Fraktionen unterliegen dann im distalen Tubulus dem pH-abhängigen Konzentrationsausgleich durch die Tubuluszellmembran hindurch.

In ähnlicher Weise erklären ORLOFF u. BERLINER (53,54) die Wirkung des Urin-pH auf die Ausscheidung von schwachen Säuren und Basen durch eine passive Diffusion. Sie bestimme weitgehend das Ausmaß der Sekretion und Reabsorption dieser Stoffgruppe

1942	Nicotin	HAAG u. LARSON (32)
1943	Chinin	HAAG et al. (33)
1947	Chinacrin Chloroquin Santochin	JAILER et al. (38)
1954	Ammoniak	RECTOR et al. (64)
1956	Mecamylamin	BAER et al. (3)
1961	Serotonin	SANDLER u. SPECTOR (72)
1963	Levorphanol	BRAUN et al. (13)
1964	Amphetamin	BECKETT u. ROWLAND (6)
1964	Adrenalin	BRAUN (12)
1969	Procainamid	HERKEN u. RIETBROCK (35)

Tab. 2: Einige schwache Basen, deren Eliminationsgeschwindigkeit vom pH des Tubulusurins abhängt.

im Tubulussystem. BAER et al. (3) postulieren demgegenüber einen aktiven Prozess bei der Rückresorption von Mecamylamin, dessen Aktivität vom pH des im betreffenden Tubulusabschnitt vorhandenen Urins abhängt. Sie halten es auch für möglich, daß die Richtung dieses enzymatischen Transportmechanismus vom pH-Gradienten innerhalb der Tubuluszelle abhängt, der seinerseits vom Urin-pH bestimmt wird. Auch SCHACHTER u. MANIS (73) glauben nicht, daß für die Salicylsäureausscheidung lediglich ein vom pH-Gradienten zwischen Tubulusharn und peritubulärer Flüssigkeit abhängiger passiver Transferprozess verantwortlich ist und schließen aus ihren Experimenten auf einen zusätzlichen aktiven Ausscheidungstransport.

Während zunächst die pH-Abhängigkeit der renalen Ausscheidung von den Autoren bei einzelnen Substanzen isoliert betrachtet wurde, haben ORLOFF u. BERLINER (54) als Erste die Beobachtungen zusammengefaßt dargestellt und damit für schwache organische Basen und Säuren ein allgemein gültiges Prinzip aufgestellt. MILNE et al. (51) griffen dieses wieder auf und haben die Bedeutung der nicht-ionischen Diffusion bei der renalen Elimination theoretisch untermauert.

1.11 Die Theorie der nicht-ionischen Diffusion

Kommunizierende Systeme mit unterschiedlicher Konzentration eines oder mehrerer Stoffe streben einen Konzentrationsausgleich für jeden einzelnen Stoff durch Diffusion an. In diesem Sinne erfolgt auch ein Stoffaustausch zwischen Tubulusharn und der peritubulären Flüssigkeit bzw. den Blutkapillaren durch die Tubuluszelle hindurch. Jedoch wirkt die Zellmembran selektierend, indem sie nicht-lipoidlöslichen Stoffen den Durchtritt wesentlich erschwert im Vergleich zu den lipoidlöslichen (56). Daher werden Moleküle, welche eine positive oder negative Ladung tragen, von der Zellmembran aufgehalten, nicht-ionisierte können mehr oder weniger frei permeieren. Dies trifft auch für die schwachen organischen Säuren und Basen zu. Das Ausmaß, in dem diese als permeable freie Säure bzw. nicht-ionisierte Base vorliegen, ist durch ihren pK_a -Wert und durch die jeweilige Wasserstoffionenkonzentration des Lösungsmittels bestimmt.

Bei bekanntem Milieu-pH kann man mit Hilfe der im Sinne der BRÖNSTED'schen Säuren-Basen-Definition umgeformten Gleichung von HENDERSON u. HASSELBALCH das Zahlenverhältnis der nicht-ionisierten Teilchen einer schwachen Säure bzw. Base zu dem jeweils ionisierten errechnen:

$$\log \frac{[\text{Protonenakzeptor}]}{[\text{Protonendonator}]} = \text{pH} - \text{pK}_a \quad (\text{Gl. 1})$$

[Protonenakzeptor] = Konzentration der dissoziierten schwachen Säure bzw. die der schwachen organischen Base, im folgenden PA abgekürzt

[Protonendonator] = Konzentration der schwachen Säure bzw. Konzentration der ionisierten schwachen organischen Base, im folgenden PD abgekürzt

Bei $pK_a = \text{pH}$ finden sich zur Hälfte ionisierte und nicht-ionisierte Teilchen. Steigt das Milieu-pH an, dann ändert sich dieses Verhältnis pro pH-Stufe um eine Zehnerpotenz. Bei schwachen Säuren führt dies zu einer Vermehrung der dissoziierten Anteile, bei schwachen Basen steigt der nicht-ionisierte Anteil.

Für qualitative Aussagen über Diffusionsvorgänge ist es nötig, das maßgebende Konzentrationsgefälle zu bestimmen. Um das Ausmaß der theoretisch in der Niere möglichen Konzentrationsgradienten darzustellen, seien folgende Annahmen gemacht: 1. Es erfolgt nur eine Diffusion der nicht-ionisierten Moleküle, die ionisierten werden von der Zellmembran vollständig am Austausch gehindert. 2. Es steht genügend Zeit für einen hinreichend vollständigen Konzentrationsausgleich zur Verfügung.

Für das Konzentrationsgefälle zwischen zwei Räumen v und w mit unterschiedlichem pH gilt bei gleicher Diffusionskonstante für PA und PD in Analogie zu JACOBS (37):

$$\frac{C_v}{C_w} = \frac{PD_v + PA_v}{PD_w + PA_w} \quad (\text{Gl. 2})$$

Für schwache Säuren erfolgt nur ein Konzentrationsausgleich des nicht-ionisierten Protonendonators, es wird $PD_v = PD_w = PD$

$$\frac{C_v}{C_w} = \frac{PD + PA_v}{PD + PA_w} \quad (\text{Gl. 3})$$

$PA_{v,w}$ ergibt sich aus der exponentiellen Schreibweise von Gl. 1 zu

$$PA_{v,w} = PD \cdot 10^{pH_{v,w} - pK_a} \quad (\text{Gl. 4})$$

Es resultiert nach Einsetzen:

$$\frac{C_v}{C_w} = \frac{1 + 10^{pH_v - pK_a}}{1 + 10^{pH_w - pK_a}} \quad (\text{Gl. 5})$$

Bei schwachen Basen diffundiert nur PA, es ergibt sich:

$$\frac{C_v}{C_w} = \frac{1 + 10^{pK_a - pH_v}}{1 + 10^{pK_a - pH_w}}$$

Am Beispiel der Niere seien $\frac{C_v}{C_w}$ das Konzentrationsverhältnis einer schwachen Säure oder Base im Tubulusharn und den peritubulären Blutkapillaren, pH_v das Tubulus-Urin-pH, pH_w , das Blut-pH, sei 7,4.

Unter den hier gemachten Bedingungen ist der durch Diffusion erzielte Stoffaustausch lediglich abhängig vom Urin-pH, dies aber sehr unterschiedlich für die einzelnen pK_a -Werte und auch verschieden für Säuren und Basen. Die Größe der theoretisch möglichen Konzentrationsgradienten und deren Richtung illustriert Abb. 1 für einige physiologische Urin-pH-Werte zwischen 4,4 und 8,4.

Für schwache Säuren gilt: Mit zunehmend saurem Urin erfolgt eine immer stärkere Rückdiffusion aus dem Tubuluslumen in die Blutkapillaren, dies umso stärker, je niedriger der pK_a -Wert liegt. Übersteigt die Wasserstoffionenkonzentration des Tubulusharns die des Blutes, dann ist der Diffusionsvektor zum Tubuluslumen hin gerichtet. Eine schwache Base hingegen wird mit sinkenden pH-Werten des Tubulusurins um so mehr aus dem Blut abgegeben, je höher ihr pK_a -Wert liegt. Ist der Urin alkalischer als das Blut, dann unterliegen schwache Basen einer Rückdiffusion. Es folgt hieraus, daß die renale Elimination einer schwachen Säure bei relativ alkalischem Harn beschleunigt, die einer schwachen Base verlangsamt wird. Bei relativ saurem Urin liegen die Verhältnisse genau umgekehrt. Diese Theorie der nicht-ionischen Diffusion (16,37,51,54) wurde allgemein akzeptiert und in der neueren Literatur zur Deutung der bei immer mehr schwachen Säuren und Basen gefundenen Urin-pH-Abhängigkeit der renalen Ausscheidung herangezogen.

Eine abschließende Klärung, welcher Platz ihr im Rahmen der Filtrations-, Sekretions- und Reabsorptionstheorie der Nierenfunktion zukommt, ist heute jedoch noch nicht möglich (14).

KONZENTRATIONSGRADIENT

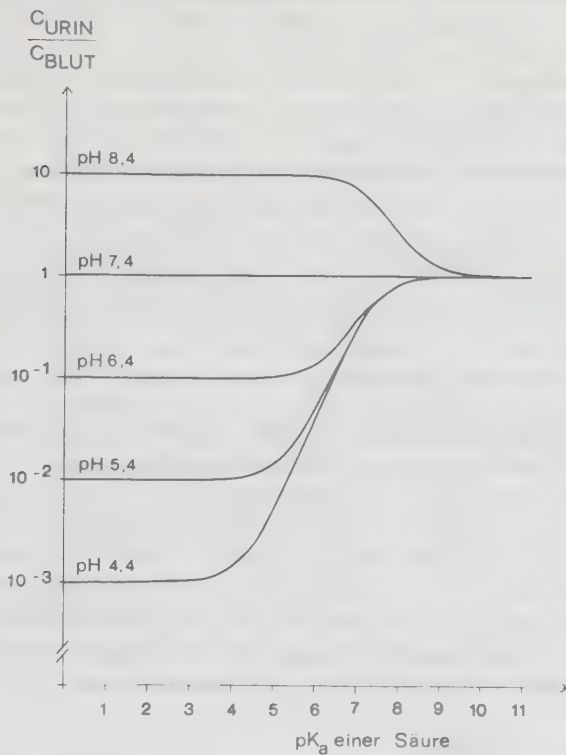


Abb. 1: Theoretisch mögliche Konzentrationsgradienten zwischen Blut und Tubulusurin bei einer Säure in Abhängigkeit von deren pK_a -Wert. Berechnet nach Gl. 5. Blut-pH konstant 7,4, Urin-pH 4,4 bis 8,4. (Nach MILNE et al. (51))

1.2 Fragestellung

Mit der vorliegenden Arbeit soll bei drei Substanzen gezeigt werden, inwieweit die genannte pH-Abhängigkeit auch für die Klinik Relevanz hat.

Sulfasomidin ist eine schwache Säure und gehört in die Gruppe der relativ schnell eliminierten Sulfonamide. Für eine exakte Dosierung ist es wichtig zu wissen, ob die zu erwartenden Schwankungen der Clearance infolge unterschiedlichem Blut- und Urin-pH berücksichtigt werden müssen.

para-Aminohippursäure (PAH) wird in großem Maße in der Nierendiagnostik verwendet. Als organische Säure ist auch bei ihr mit nicht-ionischer Diffusion zu rechnen, die bei wechselndem Urin-pH zu unter Umständen nicht vergleichbaren Clearancewerten führen könnte.

Bromsulphalein (BSP) verläßt den Körper hauptsächlich über die Leber, die renale Ausscheidung spielt hier mit etwa 1 % (62) keine Rolle. Vorgänge nach dem Prinzip der nicht-ionischen Diffusion finden jedoch überall im Körper statt, wo zwei Milieus mit unterschiedlichem pH durch eine selektiv durchlässige Membran getrennt werden (37,16). Es galt daher nachzuprüfen, ob Änderungen im Säuren-Basen-Haushalt des Blutes einen Einfluß auf das Ergebnis des BSP-Testes haben.

2. METHODIK

2.1 Ermittlung der Stoffwechselstandardgrößen

Die vorliegenden Untersuchungen wurden an Kindern nach pharmakokinetischen Prinzipien durchgeführt.

Wie noch darzulegen sein wird, verhalten sich Sulfasomidin, PAH und BSP während einer bestimmten Zeit ihrer Elimination wie nicht-reaktive Stoffe im Sinne von DOST (21). Es ist daher möglich, ihr Verhalten im Organismus durch Bestimmung der sogenannten Stoffwechselstandardgrößen zu erfahren. Diese Methode wurde in der vorliegenden Arbeit angewandt. Nach in-

travenöser Gabe verteilen sich Sulfasomidin, PAH und BSP im intra- und teils auch extravasalen Raum, und es stellt sich nach einer von der jeweils applizierten Substanz abhängigen Zeit ein Abflußgleichgewicht ein. Der Konzentrationsabfall im Blut erfolgt nun exponentiell gemäß der von DOST (21) für nicht-reaktive Stoffe angegebenen Gleichung:

$$y = y_0 \cdot e^{-k_2 \cdot t} \quad (\text{Gl. 7})$$

y = Konzentration im Blut zur Zeit t

y_0 = fiktive Anfangskonzentration zur Zeit $t = 0$

k_2 = Eliminationskonstante

e = Basis des natürlichen Logarithmus

Trägt man die Konzentrationswerte y_1 auf eine Ordinate mit logarithmischem Maßstab ein und die zugehörigen Zeiten t_1 linear auf die Abszisse, dann wird die obige Exponentialgleichung (Gl. 7) auf graphischem Wege logarithmiert:

$$\log y = \log y_0 - t \cdot k_2 \cdot \log e \quad (\text{Gl. 8})$$

Man erhält so eine lineare Funktion.

Bei dieser Darstellung kann die Eliminationshalbwertszeit ($t_{50\%}$), die sich für $y = 0,5 \cdot y_0$ aus Gl. 7 zu

$$t_{50\%} = \frac{\ln 2}{k_2} = \frac{0,6931}{k_2} \quad (\text{Gl. 9})$$

ergibt, leicht gemäß Abb. 2 abgelesen werden. k_2 ist dann aus Gl. 9 errechenbar.

Die so erhaltene Stoffwechselstandardgröße k_2 gibt den Bruchteil von der jeweils verbliebenen Gesamtstoffmenge an, der in

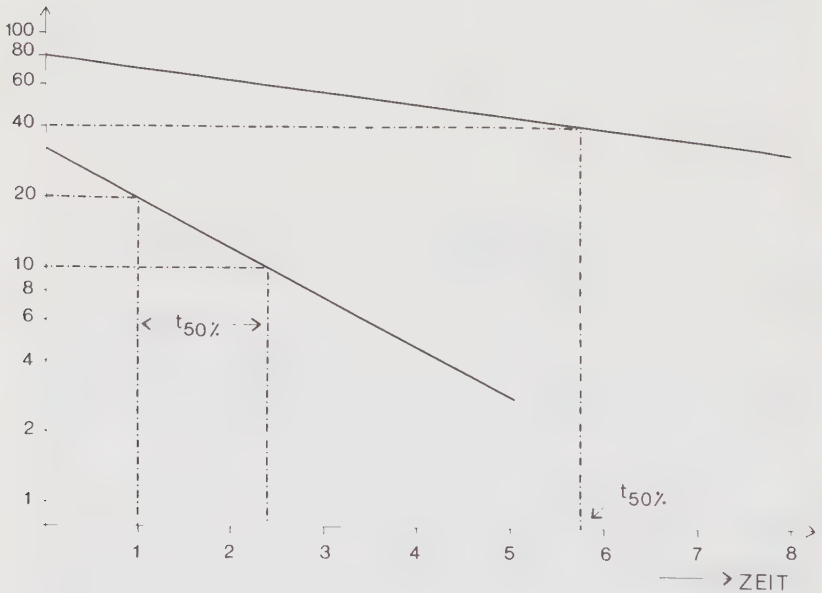


Abb. 2: Graphische Ermittlung von $t_{50\%}$ an zwei Beispielen

der Zeiteinheit ausgeschieden wird. Entsprechend drückt $t_{50\%}$ die Größe der Zeitspanne aus, innerhalb derer die Hälfte der jeweiligen Ausgangsmenge eliminiert ist. Da k_2 und $t_{50\%}$ aus dem Verlauf des Blutspiegels nach Gl. 7 gewonnen werden, geben sie keine Auskunft über die Art und den Ort der Elimination. Sie sind also Parameter der totalen Clearance (21).

Diese läßt sich berechnen, wenn das Volumen V, welches von der durch k_2 angegebenen Stoffquote in der Zeiteinheit "befreit" wird, bekannt ist:

$$Cl_{\text{totalis}} = V \cdot k_2 \quad (\text{Gl. 10})$$

Da ein in der Dosis D applizierter Stoff sich meist auch außerhalb des definierten vasalen Raumes verteilt, dies aber wegen der unterschiedlichen physiko-chemischen Beschaffenheit der Gewebe in den einzelnen Organen in ungleichem Ausmaß, handelt es sich hierbei meist um ein fiktives Volumen, das sogenannte Verteilungsvolumen. Nach vollständiger Diffusion der Stoffmenge D findet sich im Blut die in Gl. 7 definierte Anfangskonzentration y_0 . Hierbei ist gedanklich vorausgesetzt, daß keine Elimination stattgefunden hat. Es gilt daher:

$$V = \frac{D}{y_0} \quad (\text{Gl. 11})$$

Hieraus folgt für die totale Clearance:

$$Cl_{\text{tot}} = V \cdot k_2 = \frac{D \cdot k_2}{y_0} \quad (\text{Gl. 12})$$

Bezieht man das Verteilungsvolumen auf das Körpergewicht W, so erhält man den Plasmadistributionskoeffizienten (21):

$$\Delta' = \frac{V}{W} \quad (\text{Gl. 13})$$

2.2 Versuchsaufbau

Zur Darstellung der pH-Abhängigkeit der Kinetik von Sulfasomidin, PAH und BSP wurde bei einem Kollektiv von Kindern im Alter von über drei Monaten zunächst die Serum-Eliminationshalbwertszeit und der Plasmadistributionskoeffizient dieser Stoffe unter Normalbedingungen bestimmt. Dies geschah mit Hilfe einer einmaligen intravenösen Belastung. Am darauffolgenden Tage, spätestens jedoch nach vier Tagen, wurde bei

denselben Kindern erneut ein Belastungsversuch durchgeführt. Bei einem Teil der Probanden wurden jetzt aber durch orale Ammoniumchlorid-Gabe eine Säuerung des Urins und entsprechende acidotische Werte des Blut-pH herbeigeführt. Ein anderer Teil der Probanden erhielt eine Infusion von Natriumbikarbonat, so daß sich ein alkalischer Urin und entsprechend alkalotische Blut-pH-Werte einstellten. Eine dritte Gruppe diente zur Kontrolle.

Bei jedem Belastungsversuch wurden die zugehörigen Urin- und Blut-pH-Werte gemessen. Sowohl bei der Ansäuerung als auch bei der Alkalisierung wurde kein bestimmter Blut- oder Urin-pH-Wert angestrebt. Zwecks einer rationellen Versuchsdurchführung wurden die einzelnen Belastungen mit BSP, PAH und Sulfasomidin meistens am selben Probanden jeweils in dieser Reihenfolge hintereinander vorgenommen, aber so, daß sich die einzelnen Stoffe nicht störten.

2.21 Verwendete Präparate

Folgende Präparate wurden verwendet:

1. Sulfasomidin: Es wurden stets etwa 50 mg pro kg Körpergewicht i.v. appliziert.

a) Handelspräparat Aristamid der Firma Nordmark;
1 Ampulle zu 3 ml enthält 1 g Sulfasomidin als Natriumsalz.

b) Handelspräparat Elkosin der Firma Ciba.
Hier sind 1 g zu 5 ml gelöst.

2. para-Aminohippursäure: Von der 20-gewichtsprozentigen Lösung des Natriumsalzes der PAH, wie sie im Präparat Nephrotest-Cassella der Firma Cassella-Riedel geliefert wird, wurde den Kindern im Alter bis zu einem Jahr 0,25 ml pro kg Körpergewicht intravenös verabreicht. Dies entspricht einer Dosis von 53,2 mg Na-PAH pro kg Körpergewicht. Über ein Jahr alte Kinder erhielten nur 0,2 ml (42,6 mg) pro kg Körpergewicht wegen ihres relativ kleineren Verteilungsvolumens.

3. Bromsulphalein: Im verwendeten Handelspräparat Bromthalein (Firma Merck) sind 0,5g zu 10 ml gelöst. Die Dosierung betrug 10 mg pro kg Körpergewicht.

2.22 Technik der Blutentnahme und Applikation der Testsubstanzen

Für die chemische Bestimmung der drei untersuchten Substanzen wurde eine Mikrolitermethode angewandt, so daß die für eine einzelne Konzentrationsbestimmung benötigte Blutmenge nur etwa 0,15 ml beträgt. Vor Verabreichung der Testsubstanzen wird ein Leerwert zur Ermittlung der Serum- und Reagenzien-eigenextinktion aus dem Kapillarblut entnommen. Dies geschieht mit einem Lanzettenstich aus der Fingerbeere, bei Säuglingen auch aus der Ferse. Bei Verwendung einer silikonhaltigen Salbe (Hemolube von Asid-Institut GmbH) kann so aus einer einzigen Stichstelle mehrmals Blut erhalten werden. Bei zu starkem Auspressen wird jedoch das Blut leicht hämolytisch, was die BSP-Bestimmung stört.

Nach Entnahme des Leerwertes wird die jeweilige Substanz zügig und gleichmäßig intravenös injiziert. PAH sollte nicht allzu schnell gegeben werden, da gelegentlich Hitzegefühl auftritt. Sobald die Hälfte verabreicht ist, wird eine Stoppuhr in Gang gesetzt. Nach etwa 10 Minuten hat sich bei BSP und PAH das Abflußgleichgewicht eingestellt. Jetzt werden alle zwei bis drei Minuten in gleicher Weise wie beim Leerwert insgesamt fünf Blutproben entnommen, wobei die Mitte der Entnahmezeit notiert wird. Beim BSP-Test sind Konzentrationsproben nach der 20. Minute nicht mehr zu verwerten. Wegen der vergleichsweise langen Halbwertszeit des Sulfasomidin werden hier die fünf Blutproben in etwa stündlichem Abstand, beginnend eine Stunde p.i., gewonnen.

2.23 Bestimmung des Blut-pH

Während einer jeden PAH- und BSP-Belastung wurde die aktuelle Wasserstoffionenkonzentration des Blutes je einmal mit einem Gerät der Firma Astrup unter Einhaltung der gegebenen Anwei-

sung ermittelt. Bei der Sulfasomidinbelastung erfolgte diese Messung zwei- bis viermal.

2.24 Bestimmung des Urin-pH

Vor Beginn der Versuche sollte die Blase entleert sein. Bei Säuglingen wurde der Urin in einer anklebenden Plastiktüte aufgefangen und diese jedesmal gewechselt, sobald sich eine ausreichende Menge angesammelt hat. Ältere Kinder wurden zum Urinlassen vor Beginn der BSP-Belastung und nach Ende der PAH-Belastung aufgefordert, ebenso vor Entnahme der ersten Blutprobe bei der Sulfasomidinbestimmung. Die nächsten Urinproben wurden dann, in möglichst vielen Einzelportionen, bis kurz nach Ende der Sulfasomidinbelastung angesammelt. Die vor Beginn der ersten Belastung erhaltene Urinprobe und die vor der ersten Blutentnahme bei der Sulfonamidbestimmung wurden verworfen. Auch bei den in Plastikbeuteln aufgefangenen Urinproben der Säuglinge wurde entsprechend darauf geachtet, daß sie sich den einzelnen Eliminationszeiten zuordnen lassen.

Die Urinportionen wurden sofort in Plastikfläschchen abgefüllt und in einer Tiefkühltruhe bei -20° Celsius aufbewahrt. Sobald sich genügend Proben angesammelt hatten, wurden diese aufgetaut und die pH-Werte mit einem Glaselektrodengerät gemessen.

2.25 Alkalisierung mit Natriumbikarbonat

Zur Alkalisierung des Harns wurde vor Versuchsbeginn 1 ml frische 5 %ige Natriumbikarbonatlösung pro kg Körpergewicht und Stunde infundiert. Sobald die Blut-pH-Bestimmung einen genügend alkalotischen Wert erbrachte, wurde mit den Belastungen begonnen. Zur möglichst konstanten Aufrechterhaltung des Blut-pH-Wertes lief die NaHCO_3 -Infusion während der ganzen Versuchsdauer.

2.26 Säuerung mit Ammoniumchlorid

Um einen sauren Harn zu erhalten, bekamen die Patienten oral etwa 0,5 g NH_4Cl pro kg Körpergewicht auf mehrere Einzelportionen verteilt. Die erste Gabe erfolgte meist am Vorabend des Versuches mit dem Abendessen, eine weitere während der Nacht

und die folgenden je nach Ausfall der häufig vorgenommenen orientierenden Urin- und Blut-pH-Messungen vor Versuchsbeginn. Nach der Injektion von Sulfasomidin wurde meist eine letzte Dosis NH_4Cl verabreicht, um die Wasserstoffionenkonzentration von Blut und Urin während der vierstündigen Eliminationsperiode, in der die Blutproben entnommen wurden, möglichst konstant zu halten.

2.27 Versuchszeitplan und kurze Diskussion des Versuchsaufbaues

Es ergab sich folgender Versuchszeitplan für eine Belastung unter Normalbedingungen:

Stunden

0	Erster Urin verworfen Leerwert für BSP-Bestimmung 10 mg BSP pro kg i.v. Zwischen 9. und etwa 20. Minute p.i. insgesamt 5 Blutentnahmen für Konzentrationsbestimmung und eine Blut-pH-Bestimmung
0,5	40 - 50 mg PAH pro kg KG i.v. Zwischen 10. und etwa 30. Minute 5 Blutentnahmen für Konzentrationsbestimmung Aktuelles Blut-pH Zweiter Urin
1,5	50 mg Sulfasomidin pro kg KG i.v.
2,5	Dritter Urin (verworfen) 1. Blutentnahme für Konzentrationsbestimmung Aktuelles Blut-pH
3,5	2. Blutentnahme
4,5	3. Blutentnahme Aktuelles Blut-pH Vierter Urin
5,5	4. Blutentnahme
6,5	5. Blutentnahme Fünfter Urin Aktuelles Blut-pH

Die beiden Belastungsserien wurden bei demselben Patienten jeweils zur gleichen Uhrzeit durchgeführt, um mögliche circadiane Schwankungen nicht als Fehlerquelle bei den Ergebnissen eingehen zu lassen. Soweit dieser Tagesrhythmus lediglich

durch pH-Änderungen des Blutes und Urins bei den drei untersuchten Substanzen wirksam wird, ist er natürlich ohne Einfluß auf die Deutung der Resultate. Alle Untersuchungen wurden während der vier Sommermonate Juni bis September durchgeführt.

Die PAH-Elimination wird durch die vorangegangene BSP-Belastung nicht gestört. Wegen der kurzen Serum-Halbwertszeit des BSP sind zum Zeitpunkt der Entnahme der 1. Blutprobe für die PAH-Konzentrationsbestimmung nur noch wenige Prozent des injizierten BSP im Blut vorhanden. Eine mögliche Verdrängung der PAH aus seiner Proteinbindung fällt daher nicht ins Gewicht. Eine Kompetition bei der Ausscheidung ist nicht zu erwarten, da beide Substanzen über verschiedene Organe den Körper verlassen. Auch die chemische Bestimmung der PAH wird durch BSP nicht beeinflusst. Es ist daher sogar möglich, aus der letzten Blutprobe der BSP-Belastung auch den Leerwert für die PAH-Belastung zu entnehmen. Demgegenüber ist zwischen der PAH-Belastung und der ersten Blutentnahme zur Sulfasomidinbestimmung ein zeitlicher Abstand einzuhalten, da beide Substanzen über die Niere eliminiert werden. Außerdem erzeugt PAH beim chemischen Nachweis des Sulfonamids eine Farbstoffbildung. Bei normaler Elimination von PAH ist aber nach zwei Stunden keine Störung mehr zu erwarten, auch wenn man die enterale Rückresorption dieser Substanz berücksichtigt. Ebenso wird auch durch die Sulfasomidinabgabe am ersten Tag nicht die PAH-Belastung des folgenden Tages beeinträchtigt. Eventuell noch vorhandene minimale Sulfonamidmengen würden durch einen erhöhten PAH-Leerwert berücksichtigt, da auch sie von den Nachweisreagenzien für PAH erfaßt werden.

Die, wenngleich geringe, Flüssigkeitszufuhr während der Alkalisierung mit NaHCO_3 -Infusionen wurde bei den beiden anderen Kollektiven durch entsprechende orale Flüssigkeitsgabe kompensiert, so daß derselbe Proband bei beiden Versuchsserien etwa eine gleich starke Diurese aufwies.

2.28 Auswahl der Probanden

Die untersuchten Kinder beiderlei Geschlechtes waren drei Monate bis zu 13 1/2 Jahre alt. Nieren- und leberkranke Patien-

ten wurden nicht herangezogen.

Nach Möglichkeit wurden andere Medikamente am Untersuchungstag abgesetzt. Insbesondere wurde darauf geachtet, daß keine Medikamente verabreicht wurden, die die Ausscheidung der untersuchten Substanzen oder deren chemischen Nachweis stören. Da ein Teil der Probanden vor unserer Untersuchung verschiedene Medikamente, auch z. B. Phenobarbital, über längere Zeit erhalten hatte, ist nicht auszuschließen, daß bei dem einen oder anderen Probanden eine Enzyminduktion vorlag. Da jeder Proband zu seiner eigenen Kontrolle diente und es auch nicht um die Ermittlung von Normalwerten ging, schien jedoch die Vorschaltung eines längeren behandlungsfreien Intervalls entbehrlich.

2.3 Chemische Nachweismethoden

Für alle drei untersuchten Substanzen wurden photokolorimetrische Nachweisverfahren im Mikrolitermaßstab verwendet. Die entsprechenden Reaktionsgefäße aus Polyäthylen, der zugehörige Schüttelapparat und die Zentrifuge wurden von der Firma Beckman geliefert. Die Extinktionswerte wurden im Photometer Eppendorf der Firma Netheler u. Hinz in Mikroliter-Durchlaufküvetten gemessen. Für die einzelnen Pipettierungen dienten Konstriktionspipetten aus Polyäthylen nach Mattenheimer.

2.31 Sulfasomidinnachweis

Die von GLADTKE (27,28) an den Mikrolitermaßstab adaptierte Methode basiert auf der von BRATTON u. MARSHALL (11). Es wurde jeweils das sogenannte direkt reagierende Sulfonamid bestimmt.

Prinzip:

Enteiuweißung und anschließendes Diazotieren mit Natriumnitrit, dessen Rest durch Sulfaminsäure entfernt wird. Mit dem Kopplungsreagenz N-(1-Naphthyl)-Aethylendiamin entwickelt sich dann ein roter Farbstoff.

Reagenzien:

1. 5 %ige Trichloressigsäure (TCE)
2. 0,75 n HCl
3. 0,1 %ige NaNO_2 (täglich frisch bereiten oder mehrere kleinere Portionen einfrieren und dann jeweils auftauen).
4. 0,5 %ige Sulfaminsäure-Ammoniumsalz (im Kühlschrank haltbar)
5. 0,1 %ige N-(1-Naphthyl)-äthylendiammonium-dichlorid (in dunkler Flasche im Kühlschrank 1 - 2 Wochen, eingefroren wesentlich länger haltbar)

Durchführung:

Die Röhrchen mit den Blutproben werden nach Absetzen des Blutkuchens ca. zwei Minuten lang zentrifugiert und innerhalb von ein bis zwei Tagen verarbeitet:

0,025 ml Serum

0,280 ml 5 %ige TCE

mischen, zentrifugieren (5 Min.)

In je zwei neuen Röhrchen (Doppelbestimmung):

0,050 ml Überstand

0,100 ml 0,75 n HCl

mischen, zentrifugieren; nach spätestens 3 Min.:

0,035 ml 0,1 %ige NaNO_2

mischen, zentrifugieren, 5 Min. warten

0,035 ml Sulfaminsäure-Ammoniumsalz

mischen, zentrifugieren; nach 5 Min.:

0,035 ml 0,1 % N-(1-Naphthyl)-Aethylendiammonium-dichlorid
schütteln, zentrifugieren.

Nach etwa 20 Minuten hat sich der Farbstoff voll ausgebildet und bleibt etwa vier Stunden konstant. Die photokolorimetrische Bestimmung erfolgt bei einer Wellenlänge von 546 nm gegen Wasser. Im Bereich von 0,5 bis 40 mg% Sulfonamid gilt das Lambert-Beersche Gesetz. Für die Umrechnung der Extinktionswerte in mg% muß eine Eichkurve verwendet werden.

Der Leerwert zeigt in der Regel nur eine geringe Extinktion. Zur Kontrolle läuft ein Standard mit.

2.32 PAH-Nachweis

Es wurde nach der von GLADTKE (28) beschriebenen Mikroliter-modifikation vorgegangen.

Prinzip:

Nach Enteiweißung des Serums wird die Aminogruppe der PAH im sauren Milieu mit Natriumnitrit diazotiert. Das überschüssige Nitrit wird durch Sulfaminsäure gebunden. Durch Zugabe des Kopplungsreagenzes N-äthyl-naphthyl-amino-hydrobromid bildet sich ein roter Farbstoff, der kolorimetrisch bestimmt wird.

Reagenzien:

1. 0,45 %ige $\text{ZnSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$
2. 0,1 n NaOH
3. 2 n HCl
4. 0,2 %ige Na NO_2 (frisch bereitet, bzw. eingefroren)
5. 2 %ige Sulfaminsäure
6. 1 % N-äthyl-naphthylamin-hydrobromid in absolutem Methanol (in dunkler Flasche im Kühlschrank beständig)

Durchführung:

Nach Absetzen des Blutkuchens wird ca. zwei Minuten zentrifugiert. Die Aufarbeitung sollte nach etwa einer Stunde erfolgen, da die mit der im Folgenden beschriebenen Methode erhaltenen Konzentrationswerte danach niedriger ausfallen.

jeweils im Doppelansatz:

0,050 ml 0,1 NaOH

0,270 ml 0,45 %ige $\text{ZnSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$

0,030 ml Serum

mischen, zentrifugieren

In neuen Röhrchen:

0,080 ml Überstand

0,070 ml 2 n HCl

0,035 ml 0,2 %ige Na NO_2

mischen, zentrifugieren; 5 Min. warten

0,060 ml 2 %ige Sulfaminsäure
mischen, zentrifugieren; 5 Min. warten
0,040 ml 1 % N-Äthyl-naphthylamin-hydrobromid
mischen, zentrifugieren.

Innerhalb von 1 bis 24 Stunden wird dann bei 546 nm gemessen, wobei der meist geringe Leerwert berücksichtigt werden muß. Zur Ermittlung der jeweiligen Konzentration dient eine Eichkurve; im Bereich von etwa 1 bis 11 mg% ist der Quotient aus Konzentration und Extinktion gemäß dem Lambert-Beerschen Gesetz konstant. Ein Standard wird zur Kontrolle mitlaufen gelassen.

2.33 BSP-Nachweis

Die Methodik beruht auf der blauvioletten Verfärbung des BSP im alkalischen Milieu. Bei der Mikrolitermodifikation wird folgendermaßen vorgegangen (28): Zu 0,030 ml Serum gibt man 0,250 ml n/20 NaOH, nach Mischen und Zentrifugieren wird eine halbe Stunde später bei 578 nm die Extinktion gemessen. Es wurde stets eine Doppelbestimmung durchgeführt, der jeweilige Mittelwert wird um den Leerwert vermindert. Anhand einer Eichkurve erfährt man den Konzentrationswert. Ein mitlaufender Standard dient der Kontrolle.

2.4 Rechnerische Behandlung der Versuchsergebnisse

Alle Zeit- und Extinktionswertepaare wurden zunächst auf halblogarithmischem Papier aufgetragen, um krasse Ausreißer, die das Ergebnis verfälschen würden, zu erkennen. Zur Ermittlung der pharmakokinetischen Daten wurde ein eigenes Programm für den Olivetti Tischcomputer programma 101 verwendet, das bei Eingabe der Zeit- und Extinktionswertepaare sowie der Dosis und des Körpergewichtes als Ergebnis k_2 , y_0 , $t_{50\%}$, V , Cl_{tot} und d' liefert.

Die statistische Auswertung (19,71) erfolgte ebenfalls anhand eigener Programme auf der programma 101. Unsere Versuchsanordnung gestattete die Anwendung des t-Testes für gepaarte Beobachtungen. Die Blut- und Urin-pH-Werte wurden ebenso wie

$t_{50\%}$ und Δ' als zufällige Variablen gemessen. Bei der Berechnung von Ausgleichsgeraden wurden daher die Formeln der Regression 2. Art (19) zugrundegelegt.

3. ERGEBNISSE

3.1 Sulfasomidin

3.11 Alkalisierung

An 15 Kindern wurde wie in Abschnitt 2.2 beschrieben eine intravenöse Sulfasomidinbelastung unter Normalbedingungen vorgenommen und ein bis drei Tage später eine zweite bei Alkalisierung. Die pharmakokinetischen Daten sind in Tab. 3 aufgeführt.

Das durchschnittliche Urin-pH lag unter Normalbedingungen bei 6,47, bei Alkalisierung betrug es 8,13. Im gleichen Sinne stieg auch das aktuelle Blut-pH von durchschnittlich 7,402 auf 7,491.

	n	$t_{50\%}$ [h]	Urin-pH	Blut-pH	Δ' [ml/g]
Normal- beding.	15	4,82 $s_{\bar{x}} = 0,264$ $s = 1,025$	6,47	7,402	0,2405 (n=12) $s_{\bar{x}} = 0,0070$ $s = 0,0244$
Alkali- sierung		3,62 $s_{\bar{x}} = 0,230$ $s = 0,892$	8,13	7,491	0,2319 (n=12) $s_{\bar{x}} = 0,0071$ $s = 0,0247$
p		< 0,001			n. s.

Tab. 3: Mittelwerte der Parameter der Sulfasomidinbelastung vor und bei Alkalisierung

Unter diesen Bedingungen sank die Eliminationshalbwertszeit von durchschnittlich 4,82 Stunden um 25 % auf 3,62 Stunden. Dieses Ergebnis ist mit $P < 0,001$ signifikant. Der Plasmadistributionskoeffizient hat sich mit 0,2405 und 0,2319 nicht signifikant geändert.

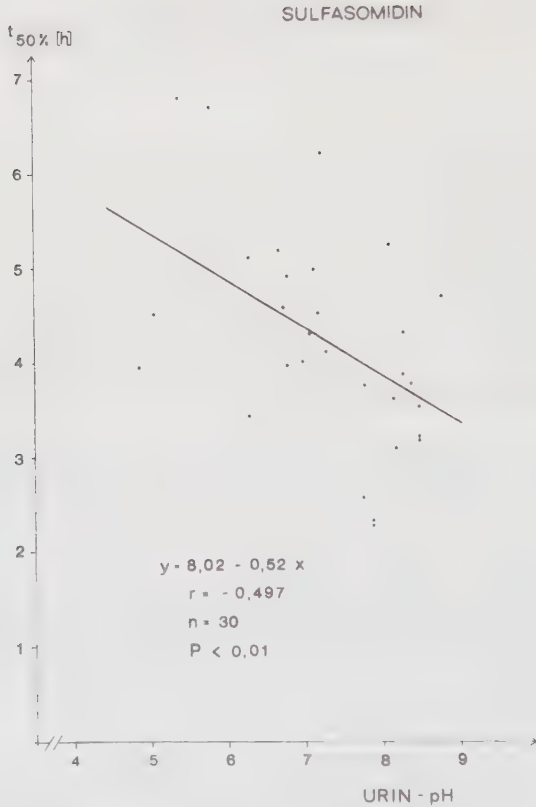


Abb. 3: Abhängigkeit der Eliminationshalbwertszeit von Sulfasomidin vom Urin-pH. Aufgetragen sind die Messungen vor und bei Alkalisierung.

Abb. 3 illustriert die stochastische Abhängigkeit von Urin-pH und Halbwertszeit von Sulfasomidin. Der Anstieg der Regressionsgeraden zweiter Art (19) ist mit $P < 0,01$ statistisch gesichert ($b_{yx} = -0,522$, $r = -0,497$, $n = 30$). Eine noch engere Korrelation ergibt sich zwischen dem aktuellen Blut-pH und $t_{50\%}$ ($b_{yx} = -0,74$, $r = -0,576$, $n = 30$, $P < 0,001$).

3.12 Säuerung

Das Kollektiv der Kinder, bei denen in paariger Versuchsanordnung der Einfluß von Ammonchlorid auf die Kinetik von Sulfasomidin untersucht wurde, umfaßt 14 Probanden. Die Versuchsergebnisse sind in Tab. 4 enthalten.

Das mittlere Urin- und aktuelle Blut-pH betragen vor Behandlung 6,74 bzw. 7,420, durch die Säuerung sinken diese Werte auf 4,81 bzw. 7,259. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt bei der Kontrolluntersuchung im Mittel 3,99 h, bei Säuerung verlängert sie sich um 32 % auf 5,25 h ($P < 0,001$).

	n	$t_{50\%}$ [h]	Urin-pH	Blut-pH	Δ' [ml/g]
Normal- beding.	14	3,99 $s_{\bar{x}} = 0,216$ $s = 0,809$	6,74	7,420	0,2149 $s_{\bar{x}} = 0,0093$ $s = 0,0349$
Säue- rung		5,25 $s_{\bar{x}} = 0,319$ $s = 1,19$	4,81	7,259	0,2342 $s_{\bar{x}} = 0,0078$ $s = 0,0293$
P		$< 0,001$			$< 0,02$

Tab. 4: Mittelwerte der Parameter der Sulfasomidinbelastungen vor und bei Säuerung

Der Plasmadistributionskoeffizient beträgt bei der Kontrolluntersuchung 0,2149 und vergrößert sich auf 0,2342 nach Säuerung. Dieser Unterschied ist mit $P < 0,02$ signifikant.

Es besteht eine stochastische Abhängigkeit zwischen $t_{50\%}$ und dem aktuellen Blut-pH ($r = -0,691$, $b_{yx} = -8,54$, $n = 28$, $P < 0,001$). Eine korrelationsrechnerische Untersuchung der Abhängigkeit von $t_{50\%}$ und dem Urin-pH führt bei diesem Kollektiv zu keinem signifikanten Ergebnis.

3.13 Kontrollgruppe

Bei sieben Kindern wurden zwei Sulfasomidinbelastungen an aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt, bei sechs weiteren Probanden erfolgte die Wiederholungsbelastung erst am 3. bis 5. Tag.

Der Mittelwert des Urin-pH der 13 Probanden beträgt bei der ersten Belastung 6,37. Das mittlere Urin-pH am Tage der zweiten Belastung ist um 0,19 pH-Stufen geringfügig saurer. Dieser Unterschied ist nicht signifikant. Demgegenüber unterscheiden sich die aktuellen Blut-pH-Werte während der ersten Belastung (7,408) und der zweiten (7,387) signifikant voneinander ($P < 0,05$). Ebenso ergibt sich auch für die Halbwertszeit der ersten Belastung (4,0 h) und der zweiten (4,32 h) eine signifikante Differenz von

	n	$t_{50\%}$ [h]	Urin-pH	Blut-pH	Δ' [ml/g]
1. Belastung	13	4,0 $s_{\bar{x}} = 0,230$ $s = 0,831$	6,37 $s_{\bar{x}} = 0,197$ $s = 0,711$	7,408 $s_{\bar{x}} = 0,0056$ $s = 0,0203$	0,2102 $s_{\bar{x}} = 0,0109$ $s = 0,0394$
2. Belastung		4,32 $s_{\bar{x}} = 0,229$ $s = 0,827$	6,18 $s_{\bar{x}} = 0,224$ $s = 0,808$	7,387 $s_{\bar{x}} = 0,0070$ $s = 0,0254$	0,2253 $s_{\bar{x}} = 0,0121$ $s = 0,0438$
P		$< 0,02$	n. s.	$< 0,05$	$< 0,05$

Tab. 5: Mittelwerte der Parameter zweier Sulfasomidinbelastungen unter Normalbedingungen am selben Probanden

0,32 h ($P < 0,02$). Der am Tage der zweiten Belastung bestimmte Plasmadistributionskoeffizient ($\Delta' = 0,2253$) ist größer als der der ersten Belastung ($\Delta' = 0,2102$; $P < 0,05$).

Unterteilt man die Kontrollgruppe in zwei Kollektive mit (a) Wiederholungsbelastung am nachfolgenden Tag und (b) zweite Belastung am dritten bis fünften Tag, so erhält man keine wesentlichen Unterschiede zwischen diesen beiden, allerdings kleinen Kollektiven.

3.14 Zusammenfassende Auswertung aller Sulfasomidinbelastungen

Es wurden bei insgesamt 84 Sulfasomidinbelastungen die Eliminationshalbwertszeit und die zugehörigen Blut- und Urin-pH-Werte ermittelt. Der Plasmadistributionskoeffizient konnte bei 78 Belastungen berechnet werden. Die korrelationsrechnerische Auswertung ergibt die in Tab. 6 zusammengestellten Ergebnisse.

Ordinate Abszisse	$t_{50\%}$	Δ'
Blut-pH	$P < 0,001$ $y = -7,21 x + 57,7$	$P > 0,1$
Urin-pH	$P < 0,01$ $y = -0,272 x + 6,10$	$P > 0,1$

Tab. 6: Korrelationsrechnerische Auswertung aller Sulfasomidinbelastungen. P gibt das Signifikanzniveau des Korrelationskoeffizienten r an.

Eine stochastische Abhängigkeit zwischen dem Plasmadistributionskoeffizienten und dem Blut- sowie Urin-pH ließ sich bei dieser Art der Darstellung nicht statistisch sichern ($P > 0,1$). Hingegen ist die Korrelation von $t_{50\%}$ und dem Blut-pH durch $P < 0,001$ statistisch sicher belegt, ebenso die zwischen $t_{50\%}$ und Urin-pH ($P < 0,01$).

Abbildung 4 enthält alle 84 Blut-pH- und $t_{50\%}$ -Wertepaare.

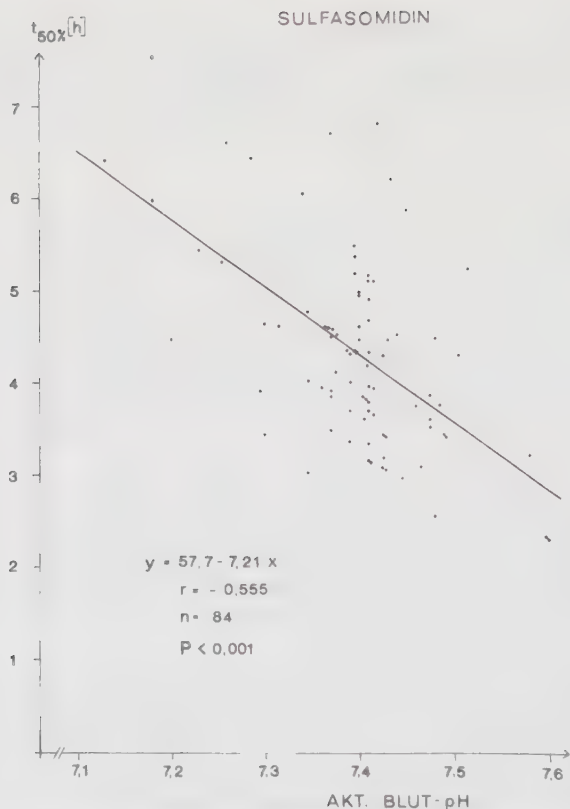


Abb. 4: Abhängigkeit der Eliminationshalbwertszeit von Sulfasomidin vom akt. Blut-pH. Aufgetragen sind die Messungen vor und bei Säuerung und Alkalisierung sowie die der Kontrollgruppe.

3.2 para-Aminohippursäure

3.21 Alkalisierung

An 14 Kindern wurde eine intravenöse PAH-Belastung bei Alkalisierung mit Natriumbikarbonat vorgenommen. Die Kontrollbelastung wurde unter Normalbedingungen ein bis vier Tage vorher an denselben Kindern durchgeführt.

Tab. 7 enthält die gewonnenen Ergebnisse.

	n	$t_{50\%}$ [min]	Urin-pH	Blut-pH	Δ' [ml/g]
Normal- beding.	14	14,35 $s_{\bar{x}} = 1,146$ $s = 4,29$	5,93	7,381	0,2474 $s_{\bar{x}} = 0,0144$ $s = 0,0537$
Alkali- sierung		11,81 $s_{\bar{x}} = 0,842$ $s = 3,15$	7,87	7,475	0,2342 $s_{\bar{x}} = 0,0131$ $s = 0,0492$
P		< 0,005			n. s.

Tab. 7: Mittelwerte der Parameter der PAH-Belastung vor und bei Alkalisierung

Die Halbwertszeit der PAH verkürzt sich von 14,35 min auf 11,81 min. Diese Differenz von 2,54 min ($s_D = 0,67$ min) ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 0,5 % signifikant. Die Verkleinerung des Plasmadistributionskoeffizienten um 0,0132 ist statistisch nicht gesichert. Die korrelations-rechnerische Untersuchung der Verknüpfung von Blut-pH und $t_{50\%}$ ergibt mit hoher statistischer Signifikanz eine Regressionsgerade mit $b_{yx} = -35,7$, $a = 278,2$, $r = -0,546$, $n = 28$, $P < 0,01$. Eine entsprechende Korrelation mit dem Urin-pH läßt sich statistisch nicht sichern.

3.22 Säuerung

Durch orale Ammoniumchloridgabe wurde bei 17 Kindern eine Erniedrigung wechselnden Ausmaßes des Blut- und Urin-pH erreicht. Die 17 Probanden dienten zu ihrer eigenen Kontrolle. Wie Tab. 8 zeigt, fällt das mittlere Urin-pH von 6,23 auf 4,80, das aktuelle Blut-pH von 7,410 auf 7,255. Die mittlere Halbwertszeit der PAH verlängert sich um ca. 1,23 min von 10,55 min auf 11,78 min. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($P < 0,005$). Die mittleren pH-Werte von Blut und Urin haben sich von 7,410 auf 7,255 bzw. von 6,23 auf 4,80 verringert. Die Vergrößerung des

Plasmadistributionskoeffizienten von 0,1932 auf 0,2195 bei Säuerung ist statistisch gesichert ($P < 0,005$). Die korrelationsrechnerische Auswertung der Versuchsergebnisse liefert keine signifikanten Ergebnisse.

	n	$t_{50\%}$ [min]	Urin-pH	Blut-pH	Δ' [ml/g]
Normal- beding.	17	10,55 $s_{\bar{x}} = 0,579$ $s = 2,39$	6,23	7,410	0,1932 (n=14) $s_{\bar{x}} = 0,0095$ $s = 0,0355$
Säue- rung		11,78 $s_{\bar{x}} = 0,721$ $s = 2,97$	4,80	7,255	0,2195 (n=14) $s_{\bar{x}} = 0,0139$ $s = 0,0521$
P		< 0,005			< 0,005

Tab. 8: Mittelwerte der Parameter der PAH-Belastung vor und bei Säuerung

3.23 Kontrollgruppe

An 16 Kindern wurde im Abstand von ein (n = 10) bis drei Tagen zwei PAH-Belastungen durchgeführt. Keine der in Tab. 9 aufgeführten Parameter weist einen signifikanten Unterschied zwischen der ersten und zweiten Belastung auf.

	n	$t_{50\%}$ [min]	Urin-pH	Blut-pH	Δ' [ml/g]
1. Bela- stung	16	11,14 $s_{\bar{x}} = 1,04$ $s = 4,17$	6,56 $s_{\bar{x}} = 0,190$ $s = 0,760$	7,411 $s_{\bar{x}} = 0,0074$ $s = 0,0296$	0,2168 (n=15) $s_{\bar{x}} = 0,0132$ $s = 0,0510$
2. Bela- stung		10,91 $s_{\bar{x}} = 1,01$ $s = 4,04$	6,51 $s_{\bar{x}} = 0,258$ $s = 1,033$	7,405 $s_{\bar{x}} = 0,0063$ $s = 0,0254$	0,2145 (n=15) $s_{\bar{x}} = 0,0127$ $s = 0,0494$
P		n. s.	n. s.	n. s.	n. s.

Tab. 9: Mittelwerte der Parameter zweier PAH-Belastungen unter Normalbedingungen am selben Probanden

3.24 Zusammenfassende Auswertung aller PAH-Belastungen

Es wurden bei insgesamt 94 PAH-Belastungen die Eliminationshalbwertszeit und die jeweiligen Blut- und Urin-pH-Werte gemessen. Der Plasmadistributionskoeffizient konnte bei 86 Belastungen berechnet werden. Untersucht man die stochastische Abhängigkeit von $t_{50\%}$ und von Δ' vom Blut- und Urin-pH, so erhält man lediglich für die Wertepaare Blut-pH und $t_{50\%}$ eine Gerade, deren Anstieg signifikant von Null verschieden ist ($P < 0,05$), siehe Abb. 5.

3.3 Bromsulphalein

3.31 Alkalisierung

Bei 12 Kindern wurde im Abstand von ein bis zwei Tagen zwei BSP-Belastungen durchgeführt. Die erste erfolgte unter Normalbedingungen, bei der zweiten wurden durch Natriumbikarbonatinfusion ein basischer Urin und zum Alkalischen verschobene aktuelle Blut-pH-Werte herbeigeführt.

	n	$t_{50\%}$ [min]	Urin-pH	Blut-pH	Δ' [ml/g]
Normal- beding.	12	7,84 $s_{\bar{x}} = 0,604$ $s = 2,09$	5,91 $s_{\bar{x}} = 0,22$ $s = 0,77$	7,377 $s_{\bar{x}} = 0,0091$ $s = 0,031$	0,0689 $s_{\bar{x}} = 0,0057$ $s = 0,0197$
Alkali- sierung	12	7,65 $s_{\bar{x}} = 0,677$ $s = 2,35$	7,94 $s_{\bar{x}} = 0,12$ $s = 0,41$	7,468 $s_{\bar{x}} = 0,0113$ $s = 0,039$	0,0701 $s_{\bar{x}} = 0,0088$ $s = 0,0306$
P		n. s.	< 0,001	< 0,001	n. s.

Tab. 10: Mittelwerte der Parameter der BSP-Belastung vor und bei Alkalisierung

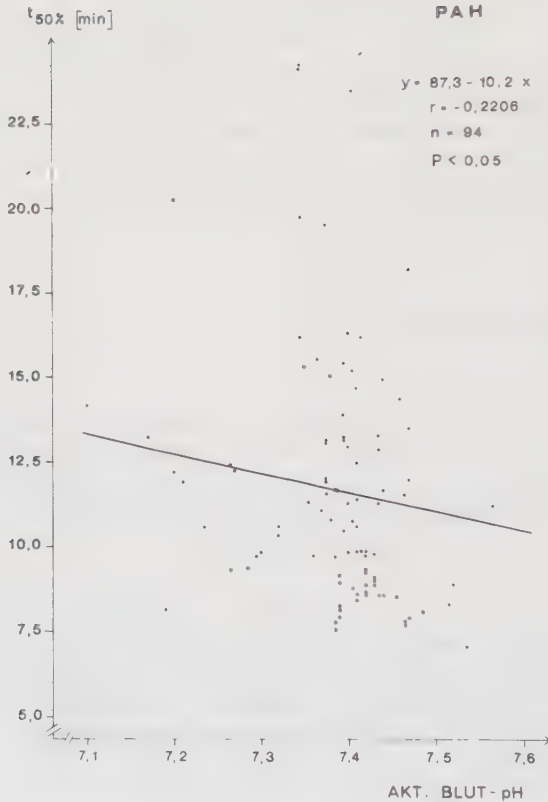


Abb. 5: Abhängigkeit der Eliminationshalbwertszeit der PAH vom akt. Blut-pH. Die Abb. enthält die Messungen vor und bei Säuerung und Alkalisierung und die Wertepaare der Kontrollgruppe.

Wie aus Tab. 10 zu entnehmen ist, unterscheiden sich die beiden mittleren Urin-pH-Werte um 2 pH-Stufen. Die entsprechende Differenz des aktuellen Blut-pH beträgt 0,091. Beide Differenzen sind mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von nur 0,1 % von Null verschieden. Demgegenüber unterscheiden sich die Halbwertszeit und der Plasmadistributionskoeffizient in den beiden Untersuchungsgruppen nicht.

3.32 Säuerung

Der Einfluß der Säuerung wurde an 16 Probanden untersucht, wobei die einzelnen Probanden wiederum zu ihrer eigenen Kontrolle dienten. Der Abstand der beiden Belastungen betrug ein bis vier Tage. Das Urin-pH sank bei Ammoniumchloridgabe um durchschnittlich 1,6 pH-Stufen, das aktuelle Blut-pH um 0,144. Beide Differenzen sind hochsignifikant ($P < 0,001$). $t_{50\%}$ und Δ' blieben unter diesen Bedingungen konstant, siehe Tab. 11.

	n	$t_{50\%}$ [min]	Urin-pH	Blut-pH	Δ' [ml/g]
Normal- beding.	16	6,17 $s_{\bar{x}} = 0,510$ $s = 2,04$	6,42 $s_{\bar{x}} = 0,238$ $s = 0,95$	7,419 $s_{\bar{x}} = 0,0071$ $s = 0,028$	0,0603 $s_{\bar{x}} = 0,0037$ $s = 0,0151$
		6,24 $s_{\bar{x}} = 0,64$ $s = 2,56$	4,82 $s_{\bar{x}} = 0,083$ $s = 0,33$	7,275 $s_{\bar{x}} = 0,0154$ $s = 0,0616$	0,0609 $s_{\bar{x}} = 0,0053$ $s = 0,0214$
P		n. s.	< 0,001	< 0,001	n. s.

Tab. 11: Mittelwerte der Parameter der BSP-Belastungen vor und bei Säuerung

3.33 Kontrollgruppe

Im Abstand von ein bis 3 Tagen wurden an 17 Probanden zwei BSP-Belastungen durchgeführt. Es sollte festgestellt werden, ob bei unserer Versuchsanordnung die Parameter der zweiten Belastung auch ohne Beeinflussung des Blut- und Urin-pH systematisch abweichen. Wie Tab. 12 zeigt, konnte dies nicht beobachtet werden.

	n	$t_{50\%}$ [min]	Urin-pH	Blut-pH	Δ' [ml/g]
1. Bela- stung	17	5,51	6,52	7,413	0,0529
		$s_{\bar{x}} = 0,395$	$s_{\bar{x}} = 0,182$	$s_{\bar{x}} = 0,0073$	$s_{\bar{x}} = 0,0024$
		$s = 1,63$	$s = 0,75$	$s = 0,30$	$s = 0,0107$
2. Bela- stung	17	5,71	6,48	7,408	0,0577
		$s_{\bar{x}} = 0,346$	$s_{\bar{x}} = 0,229$	$s_{\bar{x}} = 0,0068$	$s_{\bar{x}} = 0,0032$
		$s = 1,425$	$s = 0,94$	$s = 0,028$	$s = 0,0136$
P		n. s.	n. s.	n. s.	n. s.

Tab. 12: Mittelwerte der Parameter zweier BSP-Belastungen im Abstand von ein bis drei Tagen.

Auch wenn man nur die BSP-Belastungen an aufeinanderfolgenden Tagen ($n = 12$) berücksichtigt, zeigt sich keine systematische Abweichung.

4. DISKUSSION

4.1 Sulfasomidin

Sulfasomidin (6-Sulfanilamido-2,4-dimethylpyrimidin) wird über die Niere ausgeschieden, ein geringer Anteil auch biliär. Hierbei sind sowohl glomeruläre Filtration als auch tubuläre Sekretion beteiligt (3,46,2). Im Organismus wird Sulfasomidin zu einem Teil metabolisiert, und zwar findet man im Harn zu 10 bis 35 % das N₄-Acetylderivat (43,15). Die Glukuronidierung und die Sulfatkonjugation spielen keine Rolle. Mit der in Abschnitt 2.31 beschriebenen Methode wird das nicht-acetylierte Sulfonamid erfaßt, so daß sich die erhobenen Befunde auf das unveränderte Sulfasomidin beziehen.

Nach intravenöser Gabe einer Dosis von 50 mg pro kg Körpergewicht, wie sie bei unseren Experimenten verabfolgt wurde, stellt sich innerhalb einer Stunde ein Abflußgleichgewicht ein. Danach sinkt der Blutspiegel exponentiell, was sich bei der beschriebenen halblogarithmischen graphischen Darstellung als gerader Kurvenverlauf dokumentiert. Sulfasomidin erfüllt somit das Kriterium eines im Sinne von DOST nicht-reaktiven Stoffes (21). Dies konnte bei jeder Belastung bestätigt werden.

Die Eliminationshalbwertszeit wird in der Literatur für den Erwachsenen mit 7,4 Stunden (68) und 6 bis 8 Stunden (44,49) angegeben. Bei Kindern ist $t_{50\%}$ vom Lebensalter abhängig. Neugeborene und noch stärker Frühgeborene weisen in den ersten vier Lebenswochen eine langsamere Ausscheidung von Sulfasomidin auf als ein Vergleichskollektiv von über drei Monate alten Kindern (70). Für ein bis drei Tage alte reife Neugeborene wurde eine mittlere Halbwertszeit von 13,4 Stunden ermittelt, die sich auf 7,5 Stunden bei einem Kollektiv 22 bis 90 Tage alter Kinder verkürzt (70). Mit zunehmendem Lebensalter steigt die Eliminationsgeschwindigkeit weiter an und ist am Ende des ersten Lebensjahres etwa doppelt so groß wie beim Erwachsenen (41). Wegen dieser starken Altersabhängigkeit der Sulfasomidinausscheidung wurden für unsere Untersuchungen nur über drei Monate alte Kinder ausgewählt. Da sämtliche Probanden zu ihrer eigenen Kontrolle dienten, ist eine weitergehende Berücksichtigung des Altersaufbaues nicht erforderlich.

Die Sulfonamide gehören zu den schwachen organischen Säuren, die jeweiligen pK_a -Werte liegen meistens zwischen 6 und 7,6. Für viele Sulfonamide wurde eine Urin-pH-Abhängigkeit der Ausscheidungsgeschwindigkeit sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen festgestellt (10,17,26,40). Entsprechend der Theorie der nicht-ionischen Diffusion fand man eine langsamere Elimination bei saurem Urin, eine relativ rasche bei alkalischem Urin. Je kleiner der pK_a -Wert ist, desto stärker machen sich pH-Schwankungen des Urins bemerkbar (18), weil der Konzentrationsgradient - wie Abb. 1 illustriert - zunimmt. Der pK_a -Wert von Sulfasomidin beträgt 7,57 (68), dementsprechend lassen sich auch nur relativ kleine Konzentrationsgradienten anhand Gl. 5 errechnen, siehe Abb. 6. Wie aus Abb. 6 außerdem ersichtlich ist, bewirkt erst eine Erhöhung des Urin-pH über den Wert von ca. 6,4 eine deutliche Änderung des Konzentrationsgradienten. Eine Säuerung des Harns unter pH 6,4 hat keinen Einfluß auf den nach Gl. 5 unter den in Abschnitt 1.11 gemachten theoretischen Annahmen errechneten Konzentrationsgradienten.

DETLI u. SPRING (17) haben am jeweils gleichen Patienten 50% von Sulfasomidin während einer Alkalisierungsperiode (Urin-pH = 8) und nach Ansäuerung (Urin-pH = 5) gemessen. Sie fanden für den Erwachsenen eine Verlängerung von $t_{50\%}$ um 22 %. Bei Clearance-Untersuchungen an der Katze zeigten BRAUN et al. (13) für Sulfasomidin eine Erhöhung der Clearance um etwa das 3,5-fache, wenn das Urin-pH von 6,5 auf 7,5 steigt.

Auch an den in Abschnitt 3.1 aufgeführten eigenen Ergebnissen zeigt sich, daß Säuerung zur Verlangsamung und Alkalisierung zur Beschleunigung der Elimination führt. Eine Erhöhung des Urin-pH um 1,66 Stufen bedingt eine um 1,2 h schnellere Ausscheidung (Tab. 3). Der Effekt bei Säuerung ist etwas schwächer: Senkung des Urin-pH um 1,93 Stufen verlangsamt die Elimination um 1,26 h (Tab. 4).

Mittelt man diese an gleichgroßen Kollektiven gewonnenen Zahlen, wobei hinreichende Linearität der pH- $t_{50\%}$ -Beziehung vorausgesetzt werden kann (s. Abb. 3 und 4), so erhält man -0,69 h pro pH-Stufe. Dieser Anstieg ist zwar um ca. 25 % größer als der aus den Angaben von DETLI u. SPRING (17) bei

Erwachsenen ($n = 6$) errechenbare von $-0,55$ h pro pH-Einheit, aber doch in ähnlicher Größenordnung. Bei der zusammenfassenden Auswertung aller 84 Sulfasomidinbelastungen ergibt sich mit $-0,272$ ein niedrigerer Anstieg für die Regressionsgerade der Urin-pH- $t_{50\%}$ -Beziehung als $-0,69$ (Tab. 6).

KONZENTRATIONSGRADIENT

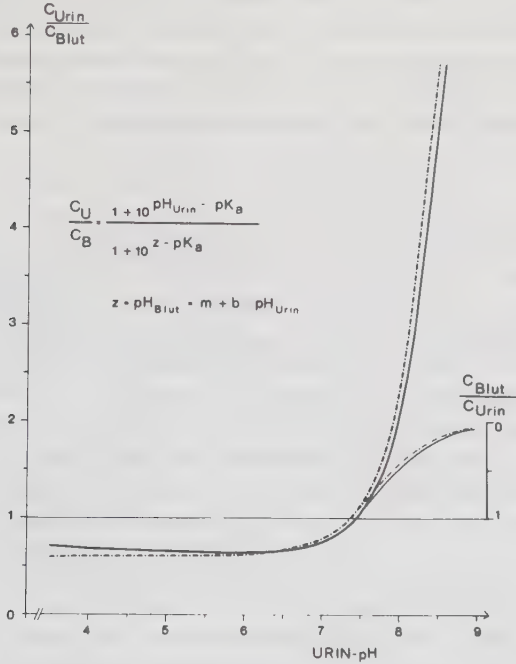


Abb. 6:

Theoretische Konzentrationsgradienten für Sulfasomidin ($pK_a=7,57$) zwischen Tubulusurin und Blut (Gl. 5). Durchgezogene Linie: Blut-pH ändert sich als Funktion des Urin-pH nach $z = 6,95 + 0,069 \cdot x$. Gestrichelte Linie: Annahme eines konstanten Blut-pH von $7,395$ ($b = 0$; $m = 7,395$). Schnittpunkt der Kurven beim mittleren Urin-pH von $6,45$.

Zum direkten Vergleich des Rückdiffusionsvektors ($\frac{C_U}{C_B} < 1$) mit dem zum Tubuluslumen hin gerichteten Diffusionsvektor wurden von den Werten $\frac{C_U}{C_B} > 1$ die Kehrwerte gebildet und wegen der entgegengesetzten Richtung mit eigener Skala aufgetragen. (Dünne Kurven an der re. Seite der Abb.)

Der Grund hierfür ist die nicht gleichförmige Zusammensetzung der drei Kollektive, ersichtlich an den unterschiedlichen mittleren Halbwertzeiten unter Normalbedingungen. Bei dieser korrelationsrechnerischen Auswertung geht die erhöhte Aussagekraft einer gepaarten Beobachtung verloren.

Da die Sulfasomidinhalbwertzeit im Mittel bei Kindern nur rund halb so groß ist wie bei Erwachsenen, tritt ein markanter Unterschied erst bei relativer Betrachtungsweise hervor. -0,55 h pro pH-Einheit bedeuten bei der von DETTLI u. SPRING angegebenen mittleren Halbwertzeit bei pH 8 von 7,28 h etwa 7,6 %. Bezieht man den von uns bei Kindern ermittelten Anstieg von -0,69 h pro pH-Stufe ebenfalls auf die mittlere Halbwertzeit bei Alkalisierung von 3,62 h (pH = 8,13), dann erhält man einen etwa 2,5 mal größeren Wert als bei Erwachsenen, nämlich ca. 19 %. Es zeigt sich also, daß gleiche pH-Änderungen des Urins sich bei Kindern viel stärker auf die Sulfasomidinausscheidung auswirken als bei Erwachsenen.

Während die Eliminationsbeschleunigung bei Alkalisierung nach den oben dargelegten theoretischen Erwägungen zu erwarten war, ist eine so starke Verlängerung von $t_{50\%}$ durch Säuerung nicht allein mit erhöhter tubulärer Rückdiffusion zu erklären. Hier dürften noch andersartige Faktoren einen hemmenden Einfluß auf die Sulfasomidinausscheidung bei Ansäuerung haben.

Werden dem Körper saure bzw. basische Valenzen zugeführt, dann bewirken diese nicht nur eine entsprechende Änderung des Urin-pH, sondern es kommt auch zu einer Verschiebung des aktuellen Blut-pH. Diese Werte bewegen sich bei unseren Untersuchungen zwischen 7,2 und 7,6, meistens sind die Abweichungen vom normalen Blut-pH geringer. Bei der Berechnung von theoretischen Konzentrationsgradienten im Tubulussystem der Niere (Gl. 5) fallen die relativ kleinen pH-Schwankungen des Blutes wenig ins Gewicht (Abb. 6). Jedoch ist ihr Effekt im Vergleich zum Urin-pH umgekehrt. Ein saures Milieu im Blut und Interstitium bewirkt eine Beschleunigung der Sulfasomidinausscheidung, alkalische Werte wirken hemmend.

Daß dieser Effekt bilanzmäßig nur von untergeordneter Bedeutung ist, zeigen die in Abschnitt 3.1 mitgeteilten Ergebnisse. Niedrige Werte des aktuellen Blut-pH sind ebenso wie niedrige Urin-pH-Werte mit einer relativ langsamen Ausscheidung und hohe pH-Werte des Blutes mit einer raschen Elimination korreliert. Der Grund für den scheinbar gleichsinnigen Einfluß von Blut- und Urin-pH liegt darin, daß sich das Blut überschüssiger basischer oder sauren Valenzen so gleich entledigt und diese u.a. auch an die Niere weitergibt. Hier entsteht dann ein entsprechend saurer oder alkalischer Urin, dessen pH für die Eliminationsbeeinflussung bestimmend ist. Das aktuelle Blut-pH ist in diesem Sinne ein Indikator für das pH des Harns.

Interessanterweise findet man bei der linearen korrelationsrechnerischen Untersuchung eine engere Verknüpfung von $t_{50\%}$ mit dem Blut-pH als mit dem Urin-pH, siehe Tab. 13. Hierin dürfte ein Hinweis gesehen werden, daß das Blut-pH nicht nur ein Parameter des die Elimination beeinflussenden Urin-pH darstellt. Wäre es doch so, dann müßte man eine schlechtere Korrelation als beim Urin-pH mit $t_{50\%}$ erwarten. Vielmehr ist aus den statistischen Berechnungen eher abzuleiten, daß das Blut-pH die Elimination noch auf einem weiteren Weg als nur über das Urin-pH beeinflusst.

In diesem Zusammenhang sei auf Tab. 4 verwiesen. Ihr ist zu entnehmen, daß bei Säuerung mit Ammonchlorid sich das auf das Körpergewicht bezogene Verteilungsvolumen um ca. 8 % vergrößert.

	Urin-pH	Blut-pH
Alkalisierung n = 30	P < 0,01 r = -0,497	P < 0,001 r = -0,576
Säuerung n = 28	P > 0,1 r = -0,312	P < 0,001 r = -0,694
Sämtliche Sulfasomidin-Belastungen n=84	P < 0,01 r = -0,303	P < 0,001 r = -0,555

Tab. 13: Stochastische Abhängigkeit von $t_{50\%}$ des Sulfasomidins vom Urin- und Blut-pH bei Alkalisierung, Säuerung und bei zusammenfassender Auswertung sämtlicher Belastungen.

Bei Alkalisierung (Tab. 3) findet man eine Verkleinerung von Δ' , die allerdings statistisch nicht signifikant ist. Diese Veränderung des Verteilungsvolumens läßt sich durch Vermehrung der undissoziierten, lipoidlöslichen Teilchen bei Blut-pH-Erniedrigung erklären (37). Es handelt sich hier um einen allgemein gültigen Vorgang der nichtionischen Diffusion, der bereits für viele Pharmaka nachgewiesen worden ist (69). Da der pK_a -Wert von Sulfasomidin mit 7,57 nahe dem Blut-pH liegt, machen sich bereits kleine pH-Verschiebungen stark auf den Dissoziationsgrad bemerkbar. So liegt Sulfasomidin nach Gl. 1 bei pH 7,491, dem mittleren pH bei Alkalisierung, zu 54,5 % als undissoziierte Säure vor, bei dem mittleren pH bei Säuerung von 7,259 erhöht sich der Anteil der diffusiblen Teilchen um etwa ein Viertel auf 67,2 %.

Gemäß Gl. 11 sinkt mit größer werdendem Verteilungsvolumen die Konzentration im Plasma. Da bei Eliminationsvorgängen, die durch eine e-Funktion beschrieben werden können, sich die ausgeschiedene Menge proportional zum jeweiligen Plasmaspiegel verhält, hat ein vergrößertes Verteilungsvolumen auch eine geringere Ausscheidung (Menge pro Zeiteinheit) zur Folge. Ein erniedrigter Plasmaspiegel bei gleicher im Körper verteilter harnpflichtiger Gesamtmenge führt so zu einer Erniedrigung von k_2 und damit zu einer Verlängerung von $t_{50\%}$. Welcher Anteil diesem Mechanismus bei der Beeinflussung der Ausscheidungsgeschwindigkeit von Sulfasomidin zukommt, läßt sich aus unseren Daten schwer abschätzen, da die totale Clearance durch die gleichzeitige Änderung des Urin-pH nicht konstant bleibt.

Aus den in 3.1 mitgeteilten Werten für das mittlere pH von Blut und Urin bei den einzelnen Kollektiven läßt sich eine Korrelation zwischen Blut- und Urin-pH errechnen (s. auch Abb. 6):

$$pH_{\text{Blut}} = 6,95 + 0,069 \cdot pH_{\text{Urin}}$$

Diese Gleichung entspricht unseren experimentellen Bedingungen mit ihren teils massiven künstlichen Azidifizierungen und Alkalisierungen. Auch wenn das Urin-pH ca. 6,4 unterschreitet und dann keine Änderung im Konzentrationsgradienten zwischen Tubulusurin und Blut erfolgen kann, vergrößert sich das Verteilungs-

volumen infolge sinkender pH-Werte des Blutes. Dies mag die unerwartet starke Verlängerung von $t_{50\%}$ bei Säuerung zum Teil erklären. Unter physiologischen Bedingungen kommt es auch beim Ausscheiden eines sehr sauren Urins nicht zu so starkem Absinken des aktuellen Blut-pH wie bei unseren experimentellen Bedingungen.

Die geringfügige, aber statistisch signifikante Verlängerung von $t_{50\%}$ und die Vergrößerung von Δ' in der Kontrollgruppe sind wohl durch zufällige pH-Schwankungen bedingt (Tab. 5). Hierfür spricht die signifikante Verringerung des aktuellen Blut-pH bei der zweiten Belastung. Diese pH-Erniedrigung ist nicht auf die vorangegangene erste Belastung zurückzuführen. Bei der am Ende von Abschnitt 3.13 gemachten Unterteilung wäre sonst eine höhere Signifikanz für die Wiederholungsbelastung am nachfolgenden Tag zu erwarten gewesen.

Sulfasomidin wird wie alle Sulfonamide im Blut zu einem Teil an die Eiweißkörper gebunden, und zwar ganz überwiegend an die Albumine (25). Es ist daher noch die Frage zu diskutieren, ob pH-Verschiebungen im Blut die Rate des freien Sulfasomidins verändern können. Da nur das freie Sulfonamid in das Ultrafiltrat übergehen kann, würde eine Verminderung der Eiweißbindung zu einer erhöhten renalen Ausscheidung führen.

Das Ausmaß der Eiweißbindung ist bis zur maximalen Bindungskapazität der Serumproteine dem Massenwirkungsgesetz unterworfen und kann durch die LANGMUIR'sche Adsorptionsisotherme beschrieben werden (68, 77, 42).

Bei einer Plasmakonzentration von etwa 11 mg% und bestimmten Standardbedingungen ist Sulfasomidin bei pH 7,4 zu ca. 87 % an Protein gebunden (68). Die 13 % an freiem Sulfasomidin liegen ihrerseits wieder in ionisierter und undissoziierter Form gemäß Gl. 1 vor.

BRAUN et al. (13) haben die Abhängigkeit der Eiweißbindung des Sulfasomidins vom Serum-pH bei der Katze untersucht. Bei einem Gehalt von 10 mg% waren bei pH 7,15 61 % an Eiweiß gebunden, bei pH 7,4 stieg die Rate auf 79 %, bei pH 7,8 auf 87 %.

Diese pH-Abhängigkeit der Eiweißbindung gilt auch für andere schwache Säuren, die einen in der Nähe des Blut-pH liegenden pK_a -Wert haben (45). Überträgt man die Tendenz der zitierten Zahlen auf die eigenen Versuche bei Kindern, so ist festzustellen, daß mit steigendem Blut-pH sich der Pool an ungebundenem Sulfasomidin verringert und wegen der abnehmenden glomerulären Filtration dadurch die Elimination verzögert wird. Bei saurem Blut-pH kann demgegenüber ein höherer Anteil von Sulfasomidin in das Glomerulusfiltrat übergehen. Die Bedeutung dieses Effektes dürfte jedoch bei unseren Experimenten nicht allzu groß sein.

Die Diskussion unserer Versuchsergebnisse hat gezeigt, daß die Ansäuerung und Alkalisierung auf verschiedenen Wegen die Elimination von Sulfasomidin teils fördert, teils hemmt. Bei Alkalisierung überwiegen die fördernden, bei Säuerung die hemmenden Einflüsse. Die Kinetik von Sulfasomidin ist bei Kindern viel empfindlicher gegenüber pH-Schwankungen des Blutes und Harns als bei Erwachsenen. Berücksichtigt man dies nicht, kann es z.B. bei manchen Krampfkindern mit alkalotischen Blut-pH-Werten zu Unterdosierungen kommen. Andererseits kann eine Kumulation von Sulfasomidin trotz "normaler" Dosierung auch durch ein zum Säuren verschobenes Blut- und Urin-pH bedingt sein. Da der pK_a -Wert von Sulfasomidin nur relativ geringe Konzentrationsgradienten entstehen läßt, kann vermutet werden, daß bei anderen Sulfanilamiden mit niedrigerem pK_a -Wert sich pH-Schwankungen des Harns gerade bei Kindern noch stärker bemerkbar machen.

4.2 para-Aminohippursäure

Die renale Clearance von PAH dient in der Nierendiagnostik zur Darstellung der Gesamtnierendurchblutung. PAH wird zu 90 % über die Niere ausgeschieden (21), und zwar sowohl durch glomeruläre Filtration als auch durch eine das Tubulussystem maximal beanspruchende Sekretion. Ein kleiner Anteil von PAH wird über die Leber in den Darm abgegeben (5). Bereits nach

einmaliger Nierenpassage werden bei Plasmaspiegeln von ein bis fünf mg% etwa 92 % eliminiert (65). Diese Eliminationsquote verringert sich bei höheren PAH-Konzentrationen im Plasma, jedoch ist mit einer solchen Selbstdepression bei Kindern erst oberhalb von 10 mg% zu rechnen (79). Bei einer Applikation von 50 mg pro kg Körpergewicht, wie wir sie bei unseren Untersuchungen verwendet haben, enthält die erste Blutprobe meist um 10 mg% PAH, die folgenden der Eliminationsrate entsprechend weniger. Wir haben aus dem Kurvenverlauf daher auch nicht auf eine Selbstdepression schließen können.

Der Diffusionsausgleich zwischen intra- und extravasalem Raum ist bei intravenöser Gabe bereits nach etwa 10 Minuten erreicht (9). Danach sinkt die Blutkonzentration gemäß einer e-Funktion (21). Etwa 40 bis 50 Minuten nach Injektion wird dieser Kurvenverlauf durch enterale Rückresorption des biliär ausgeschiedenen PAH-Anteils überlagert (9). Im halblogarithmischen Raster erhält man also für die Zeitspanne zwischen 10. und 40. Minute p. i. eine Gerade, aus deren Verlauf sich die Stoffwechselstandardgrößen bestimmen lassen. Dieses nicht-reaktive Verhalten der PAH konnten wir an jeder einzelnen Belastung bestätigen.

Bei der Beurteilung der in der Literatur angegebenen Halbwertzeiten muß man berücksichtigen, ob die Blutentnahmen 10 bis 40 Min. p. i. oder auch noch jenseits der 40. Minute erfolgten. WITTKOPF (85) entnahm die letzte Blutprobe nach 60 bis 90 Minuten und erhält daher mit 17 bis 22 Min. eine relativ hohe durchschnittliche Halbwertzeit für gesunde Erwachsene. Aus dem gleichen Grunde sind auch die von DOST u. GÖTZE (22) angegebenen Halbwertzeiten von ca. 23 Min. für Säuglinge und ca. 18 Min. für Klein- und Schulkinder höher als unsere.

Die Ausscheidungsgeschwindigkeit der PAH ist ebenso wie die des Sulfasomidins bei Kindern stark vom Lebensalter abhängig (9): Für Neugeborene im Alter von ein bis fünf Tagen beträgt sie 46 Min. und sinkt dann kontinuierlich auf 15,6 Min. für zwei bis drei Monate alte Kinder ab. Die Gruppe der vier bis zwölf Monate alten Kinder hat eine nur wenig niedrigere $t_{50\%}$

von 14,4 Minuten. Für Klein- und Schulkinder fand sich ein Wert von 10,2 Minuten. Da die schnelle Phase der Reifung der Nierenfunktion mit drei Monaten abgeschlossen ist, wurden für unsere Untersuchungen nur Kinder ab vierten Monat herangezogen.

Da die PAH eine schwache organische Säure darstellt, ist auch für sie mit einer pH-abhängigen nicht-ionischen Diffusion zu rechnen. Demnach würde ein relativ niedriges Tubulusurin-pH die Rückresorptionsrate erhöhen, was zu einer verlangsamen Ausscheidung führt.

BRAUN et al. (13) konnten diesen Effekt bei Clearance-Versuchen am Hund zeigen. Bei Erhöhung des Urin-pH von 6 auf 7,5 vergrößerte sich die PAH-Clearance von 2,5 auf 4,6 ml pro min und g Niere. Kreatininclearance und Diurese blieben konstant, das Serum-pH änderte sich bei ihren Experimenten ebenfalls nur unwesentlich. Untersuchungen ergaben ferner, daß hierbei die Eiweißbindungen der PAH auch bei extremen Serum-pH-Werten um 24 % konstant blieb. Diesen Versuchsergebnissen stehen ähnlich durchgeführte Experimente von BAHLMANN und OCHWALDT (4) gegenüber, die eine Abnahme der PAH-Clearance in Acidose um im Mittel 6 % gegenüber Kontrolluntersuchungen fanden. Dieser geringe Unterschied war aber statistisch nicht signifikant, so daß die Autoren zu dem Schluß kamen, daß die PAH-Clearance auch in Acidose und bei niedrigem Harnfluß ein brauchbares Maß für die Nierendurchblutung darstellt.

Die in Abschnitt 3.2 aufgeführten Ergebnisse der eigenen Versuche zeigen eine Abhängigkeit der Eliminationsgeschwindigkeit von PAH vom Urin-pH. Im Gegensatz zu den zitierten Clearance-Untersuchungen von BRAUN et al. (13) und BAHLMANN u. OCHWALDT (4) wurden unsere Ergebnisse nach der Halbwertszeit-Methode gewonnen. Ein Vergleich ist daher nur mit Einschränkung möglich, insbesondere, da bei unseren Untersuchungen auch das Verteilungsvolumen eine Rolle spielt. Vergleicht man unsere Werte für PAH mit den Versuchsergebnissen beim Sulfasomidin, so fällt auf, daß die relative Änderung von $t_{50\%}$, die durch Säuerung oder Alkalisierung erreicht werden kann, gering ist. Bei Alkalisierung verkürzt sich die mittlere Halbwertszeit um 9,1 %

vom Ausgangswert bei Erhöhung des Urin-pH um eine Stufe. Die Verlängerung von $t_{50\%}$ durch Ammoniumchloridgabe liegt mit 7,6 % pro pH-Stufe in der gleichen Größenordnung.

Ähnlich wie beim Sulfasomidin ist auch beim PAH die Ausscheidungsgeschwindigkeit stärker mit dem aktuellen Blut-pH korreliert als mit dem Urin-pH. Dementsprechend finden wir auch bei Säuerung ein signifikant größeres Verteilungsvolumen. Nach Alkalisierung wird Δ' kleiner, jedoch ist diese Änderung nicht durch statistische Signifikanz belegt, was in der für unseren Stichprobenumfang relativ niedrigen mittleren Blut-pH-Differenz von nur 0,094 seine Ursache haben kann.

Wir haben den Harn nicht quantitativ aufgefangen, können daher über die Diurese keine Angaben machen. BRAUN et al. (13) fanden die deutliche Urin-pH-Abhängigkeit der PAH-Ausscheidung bei ausgesprochen niedriger Diurese. Auch BAHLMANN u. OCHWALDT (4) führten ihre Experimente bei geringem Harnfluß durch. Es fragt sich daher, ob angesichts der hohen Ausscheidungsgeschwindigkeit der PAH eine Änderung des Dissoziationsgrades durch Urin-pH-Verschiebungen bei einer "normalen" Diurese überhaupt ins Gewicht fällt. Die von uns ermittelte geringe Urin-pH-Abhängigkeit von $t_{50\%}$ wäre dann hauptsächlich durch Änderungen im Verteilungsvolumen verursacht. Leider gestattet es unser Versuchsaufbau nicht, diese Deutung zu verifizieren.

4.3 Bromsulphalein

Bromsulphalein ist ein Tetrabromderivat des Phenolphthaleins und trägt zwei Sulfogruppen. Es ist wie Sulfasomidin und PAH eine schwache organische Säure. Daher wäre zu erwarten, daß eine Alkalose und Acidose die nicht-ionische Diffusion und damit die Kinetik von BSP beeinflussen. Wie die Ergebnisse jedoch zeigen, bleibt bei unserer Versuchsanordnung sowohl die Halbwertszeit als auch der Plasmadistributionskoeffizient in allen Gruppen konstant. Zur Klärung dieser Befunde muß im Folgenden auf die Kinetik von BSP näher eingegangen werden.

BSP wird fast vollständig und relativ fest an die Bluteiweißkörper, vorwiegend an die Albumine gebunden (7, 61, 74). Die

Elimination erfolgt über die Leber, renal wird nur etwa 1 % der Substanz ausgeschieden (62). Bei Säuglingen fanden VOGT u. STEHR (81) 0,5 bis 0,8 % der injizierten BSP-Menge im Urin. Bei bestimmten Leberkrankheiten ist der renale Anteil an der Elimination jedoch wesentlich höher (62).

Die Verteilung von BSP wird durch die Eiweißbindung hauptsächlich auf den Intravasalraum (36) beschränkt, genauer gesagt, auf den Albuminraum (29, 20). Bei einmaliger intravenöser Injektion ist bereits nach etwa fünf Minuten ein bestimmtes Verteilungsgleichgewicht mit zunächst konstanter Eliminationsrate erreicht (36). Diese Phase der exponentiellen Elimination hält ungefähr bis zur 20. Minute an (23). Innerhalb dieses Zeitraumes läßt sich die Elimination von Bromsulphalein wie die eines nicht-reaktiven Stoffes beschreiben, was auch uns bei allen durchgeführten Belastungen möglich war. Die von uns angegebenen pharmakokinetischen Daten beziehen sich daher auf die Kinetik, gemessen im Blutkompartiment, zwischen der 6. und 20. Minute.

Ungefähr 20 Minuten p.i. beginnt sich die Serum-Konzentrationskurve im halblogarithmischen Raster abzuflachen, und es stellt sich ein neues Abflußgleichgewicht mit einem kleineren k_2 -Wert ein (24, 67). Rund 30 Minuten p.i. flacht sich die Kurve erneut ab und erreicht zwischen der 50. und 55. Minute ein kleines Maximum. Der hier geschilderte Kurvenverlauf entspricht einer von ZIMMER 1955 (zit. n. 21) anhand von 40 BSP-Belastungen gewonnenen Mittelwertkurve. Bei einer einzelnen Belastung erhält man nach der 20. Minute meist eine unregelmäßige und nicht charakteristische Kurve (23). Die bei Kindern im Alter von drei Monaten bis 14 Jahren in der ersten Phase der exponentiellen Elimination bestimmte Serumhalbwertszeit liegt für eine i.v. Injektion von 10 mg pro kg Körpergewicht bei 5,5 min ($s_{\bar{x}} = 0,25$, $n = 16$) (83). Für jüngere Säuglinge ist $t_{50\%}$ länger, wir haben daher nur Kinder ab vierten Monat untersucht. Die von uns ermittelten Serum-Halbwertszeiten liegen in dem von WICHMANN et al. (83) angegebenen Bereich.

Die Konzentrationsänderung im Serum spiegelt nur indirekt die Ausscheidung von BSP aus dem Organismus wider. Diese läßt sich in vier Komponenten unterteilen: Aufnahme von BSP in die Leber, Speicherung und Metabolisierung, biliäre Sekretion und schließlich enterale Rückresorption.

GORESKY (29) zeigte am Hund, daß bei einmaliger Passage durch die Leber bereits 15 bis 50 % BSP aufgenommen werden. Bei relativ niedrigem Plasmaspiegel wird eine größere Rate entnommen als bei höherem. Mit steigender Plasmakonzentration erreicht man einen Sättigungswert für die initiale Aufnahme von BSP. Beim Hund beträgt dieser 11 mg pro kg Körpergewicht und Minute (29). Diese initiale maximale Aufnahmefähigkeit ist zu unterscheiden von der maximalen exkretorischen Kapazität der Leber (T_m) bei steady-state-Bedingungen unter Dauerinfusion. Hierbei wird wesentlich weniger Bromsulphalein aus dem Blut entnommen, und zwar nur so viel, wie auch biliär sezerniert wird. Der Mechanismus, mit dem BSP in die Leberzelle aufgenommen wird, ist also nicht limitierend für die Elimination aus dem Organismus. VERSCHURE (80) fand bei Normalpersonen einen Wert von 18,3 mg pro Minute als maximale exkretorische Leberkapazität für BSP.

Die Leber vermag eine große Menge an BSP aufzunehmen, ohne dieses sogleich vollständig zu metabolisieren und in die Galle auszuschcheiden. Es kommt also zu einer vorübergehenden Speicherung von BSP in der Leber. Je gefüllter dieses Speicherkompartiment ist, desto weniger BSP wird aus der Blutbahn aufgenommen, bis sich schließlich bei steigender Infusionsmenge ein Gleichgewicht auf der Höhe der maximalen Leberextraktionskapazität einstellt (34, 84). Dieser Vorgang spielt bei einer einmaligen Applikation der von uns verwendeten Dosis keine Rolle, da die Speicher ja zu Beginn leer sind. Die pharmakokinetischen Daten, die wir anhand des Konzentrationsverlaufes im Blutkompartiment zwischen der 6. und 20. Minute gewonnen haben, beziehen sich also im wesentlichen auf den Übertritt von BSP aus dem Blut in das zunächst leere Speicherkompartiment der Leber (34, 60, 84).

Eine verlangsamte Elimination aus dem Blut findet man, wenn das Speicherkompartiment bereits angefüllt ist. Ca. 40 Minuten nach Injektion einer bestimmten Dosis von BSP ist der Plasmaspiegel auf nahezu Null abgesunken. Gibt man jetzt eine zweite gleichgroße Dosis, dann wird diese wesentlich langsamer aus dem Blut eliminiert (84). Entsprechend ist die Abklingquote einer hohen Dosis geringer als die einer niedrigeren (84). Ähnliche Untersuchungen stellten auch GROSSMAN u. GUDOWSKI an (30).

Diese Dosisabhängigkeit haben wir bei unseren Untersuchungen berücksichtigt, indem jeweils die gleiche auf das Körpergewicht bezogene Dosis von 10 mg pro kg Körpergewicht gegeben wurde. Wie die in Abschnitt 3.33 aufgeführten Ergebnisse von unseren Kontrolluntersuchungen zeigen, beeinflußt eine BSP-Belastung eine zweite am nächsten Tag nicht mehr.

BRAUER zeigte 1961 (zit. n. 34), daß es sich bei der Elimination von BSP aus dem Blut nicht nur um eine unidirektionale Stoffbewegung handelt, vielmehr kann BSP aus der Leberzelle auch zurück in die Blutbahn gelangen. Er injizierte ^{35}S -Bromsulphalein und gab eine zweite Dosis nicht markierten BSP zu einem Zeitpunkt, als sich die Radioaktivität im Blut nicht mehr wesentlich änderte. Jetzt kam es zu einem erneuten Anstieg des markierten BSP. Auch BSP-Metabolite können aus der Leberzelle in die Blutbahn gelangen (34).

Nach der Aufnahme und Speicherung von BSP in der Leber spielen die Metabolisierung, biliäre Sekretion und die enterale Rückresorption eine entscheidende Rolle für die Exkretion von BSP aus dem Körper. BSP wird nur zum kleinen Teil unverändert ausgeschieden. Der größte Teil wird an Glutathion gekoppelt, ferner finden sich in geringen Mengen auch noch andere Metabolite. Diese Biotransformation vollzieht sich nach Aufnahme von BSP in die Leberzelle relativ rasch: PHILP et al. (60) fanden bei Ratten fünf Minuten nach Injektion einer bestimmten BSP-Menge 33 % der Dosis in der Leber, davon waren bereits über die Hälfte metabolisiert. Der für die Elimination limitierende Schritt wird in der biliären Sekretion gesehen (34, 63).

Nach der Exkretion über die Gallenblase in den Darm wird ein Teil des BSP rückresorbiert und bewirkt so das oben erwähnte Maximum der Serumkonzentrationskurve zwischen der 50. und 55. Minute (50, 23, 84).

Unsere Untersuchungen haben gezeigt, daß weder eine Alkalisierung noch eine Ansäuerung des Blutes die Aufnahme von BSP in die Leber so stark beeinflussen, daß wir dies anhand einer veränderten Serumhalbwertszeit hätten messen können. Der Mechanismus, mit dessen Hilfe BSP die Leberzelle betritt, ist noch nicht genau geklärt (47), insbesondere ist noch nicht entschieden, ob ein aktives Membrantransportsystem für BSP existiert (29, 34) oder ob BSP hauptsächlich durch Diffusion in die Leberzelle gelangt. Bei beiden Möglichkeiten wäre grundsätzlich eine Abhängigkeit vom Blut-pH denkbar. Die von uns experimentell erzeugten Verschiebungen des Blut-pH betragen bei Alkalisierung 0,091, bei Säuerung 0,144 pH-Stufen, jeweils auf den Ausgangswert bezogen. Diese pH-Differenzen führen nur zu einer geringen Änderung im Dissoziationsgrad von Bromsulphalein. Unsere Befunde können daher nicht gegen eine nicht-ionische Diffusion von BSP als wichtigen Mechanismus bei der Aufnahme in die Leber sprechen.

Maßgebend für die Diffusion von BSP ist der Konzentrationsgradient der diffusiblen Teilchen zwischen Blut und Leberzelle. Im Blut sind nur weniger als 1 % der BSP-Menge nicht an Protein gebunden und auch davon existiert nur ein Teil in der nicht-ionisierten Form. Wie aber EIGEN zeigen konnte, erfolgt die Ablösung eines Stoffes vom Protein in einer sehr viel kürzeren Zeitspanne als für die Diffusion in die Leberzelle benötigt wird. Auch bei der raschen Aufnahme von BSP in die Leber wird also der Pool an diffusiblem BSP ständig ergänzt. Andererseits übersteigt wegen der hohen initialen Aufnahmegeschwindigkeit die Konzentration von BSP in der Leberzelle sehr bald nach der intravenösen Applikation die des freien BSP in der Blutbahn. Ähnlich wie im Blut wird aber auch in der Leberzelle das Bromsulphalein an Protein gebunden, und zwar an die von LEVI et al. (47) isolierten Anionen-

bindenden Y- und Z-Proteine. Dadurch ist die für den Gradienten maßgebende Konzentration auch in der Leberzelle niedrig. Die Y- und Z-Proteinfraktion stellen möglicherweise das Substrat des "Speicherkompartimentes" der Leber dar. ARIAS (1) sieht in ihnen die Fähigkeit der Leber zur selektiven BSP-Aufnahme begründet. Durch Phenobarbitalvorbehandlung von Ratten wird das Y-Protein stark vermehrt, parallel dazu sinkt $t_{50\%}$ als Ausdruck einer beschleunigten Aufnahme von BSP in das vergrößerte Speicherkompartiment (66). Tm BSP ändert sich hierbei nicht (1), es erhöht sich aber der Gallenfluß (8, 58).

Man muß auch die Möglichkeit in Betracht ziehen, daß eine Alkalose oder Acidose die Metabolisierung oder die biliäre Exkretion beeinflußt und dies auf die Aufnahme von BSP aus dem Blut rückwirkt. Wegen der großen Speicherkapazität der Leber für BSP ist allerdings bei einer einzelnen und nicht zu großen Dosis kein deutlicher Effekt auf den Anfangsbereich der Blutspiegelkurve zu erwarten. Da wir die Gallenflüssigkeit nicht aufgefangen haben, können wir keine Angaben machen, ob sich die exkretorische Leberleistung unter unseren Versuchsbedingungen verändert hat. LEW et al. (48) haben bei Hunden während einer Acidose und Alkalose keine unterschiedliche Ausscheidung von BSP in der Galle feststellen können; das pH der aufgefangenen Galle war in beiden Kollektiven fast identisch.

Unser Befund, daß sich auch das Verteilungsvolumen des BSP durch Verschiebung des aktuellen Blut-pH nicht ändert, findet seine Begründung in der hohen und festen Eiweißbindung. Es stehen dadurch nur sehr kleine Mengen von freiem BSP in der Blutbahn zur Verfügung, die sich durch nicht-ionische Diffusion auch außerhalb des Intravasalraumes verteilen könnten.

Insgesamt lassen unsere Ergebnisse den Schluß zu, daß der BSP-Test, zumindest wenn er nach der Halbwertszeitmethode (23) durchgeführt wird, gegenüber pH-Schwankungen des Blutes unempfindlich ist.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde der Einfluß einer Alkalisierung mit Natriumbikarbonat und Säuerung mit Ammonchlorid auf die Kinetik von Sulfasomidin, PAH und BSP bei Kindern untersucht. Diese drei Substanzen sind schwache organische Säuren, so daß pH-Änderungen im Blut und Urin das Ausmaß der nicht-ionischen Diffusion beeinflussen können. Die pharmakokinetischen Daten wurden in gepaarter Versuchsanordnung anhand einer intravenösen Belastung unter Normalbedingungen und einer zweiten nach Alkalisierung oder Säuerung gewonnen. Es wurde kein bestimmter pH-Wert des Blutes oder Urins angestrebt. In einem dritten Kollektiv wurden zur Kontrolle zwei Belastungen am selben Patienten unter Normalbedingungen vorgenommen. Die Konzentrationsbestimmungen im Blut erfolgten mit Mikrolitermethoden.

a. Sulfasomidin

Analog den von DETTLI u. SPRING (17) erhobenen Befunden beim Erwachsenen fanden wir auch beim Kind eine relativ langsame Ausscheidung bei saurem und eine raschere bei alkalischem Urin. Im Mittel verkürzt sich $t_{50\%}$ um ca. 0,7 h bei Erhöhung des Urin-pH um eine Stufe. Bezieht man diesen Wert auf die mittlere Halbwertszeit bei Alkalisierung (pH = 8,13) von 3,6 h, so erhält man mit ca. 20 % einen 2,5 mal größeren Wert als bei Erwachsenen, deren Halbwertszeit etwa doppelt so lang ist. Gleiche pH-Änderungen des Urins machen sich bei Kindern also viel stärker auf die Sulfasomidinausscheidung bemerkbar als bei Erwachsenen. Die Gefahr einer Fehldosierung ist daher bei Kindern größer.

Die Ausscheidungsgeschwindigkeit korreliert auch mit dem Blut-pH ($P < 0,001$). Als erster Grund hierfür wird diskutiert, daß das Blut-pH bei unseren experimentellen Bedingungen ein Indikator für das die tubulären Konzentrationsgradienten hauptsächlich bestimmende Urin-pH ist. Zweitens: Da der pK_a -Wert von Sulfasomidin mit 7,57 nahe dem Blut-pH liegt, führen schon kleine pH-Schwankungen zu starken Änderungen im Dissoziationsgrad von Sulfasomidin. Bei relativ niedrigem Blut-pH

erhöht sich der Anteil der diffusiblen nicht-ionisierten Teilchen, und es kommt zu einer Vergrößerung des Verteilungsvolumens ($P < 0,02$); dadurch sinkt k_2 . Dieser Effekt wird als ein Faktor angesehen, der bei Säuerung eine Verlängerung von $t_{50\%}$ bewirkt, obwohl die theoretischen Konzentrationsgradienten in der Niere wegen des hohen pK_a -Wertes von Sulfasomidin sich unterhalb eines Urin-pH von ca. 6,4 nicht mehr ändern.

b. PAH

Bei Alkalisierung verkürzt sich die mittlere Halbwertszeit um ca. 9 % vom Ausgangswert bei Erhöhung des Urin-pH um eine Stufe ($P < 0,005$). Die Verlängerung von $t_{50\%}$ durch Ammonchloridgebe liegt mit 7,6 % pro pH-Stufe in der gleichen Größenordnung ($P < 0,005$). Säuerung führt zu einem größeren Verteilungsvolumen ($P < 0,005$), Alkalisierung zu einem kleineren Wert für Δ^1 , dessen Differenz in unserer Stichprobe allerdings keine Signifikanz aufweist. Es wird zur Diskussion gestellt, ob angesichts der hohen Ausscheidungsgeschwindigkeit von PAH eine Änderung des Dissoziationsgrades durch Urin-pH-Verschiebungen bei einer "normalen" Diurese überhaupt ins Gewicht fällt. Der relativ geringe Einfluß von Säuerung und Alkalisierung könnte hauptsächlich durch Änderungen im Verteilungsvolumen bedingt sein.

c. BSP

Alkalisierung und Säuerung haben keine Änderung der Serumhalbwertszeit (bestimmt zwischen der 6. und 20. Minute p.i.) von BSP erbracht. Das Verteilungsvolumen bleibt ebenfalls konstant. Diese Befunde werden diskutiert.

6. ANHANG (Tabellen)

S U L F A S O M I D I N

Stoffwechselstandardgrößen unter Normalbedingungen u. nach ALKALISIERUNG am selben Pat.

Belastungs- Nr.	Geschlecht Alter	Körpergew. [g]	akt. Blut- pH	Urin- pH	t _{halb} [h]	Δ [ml/g]
1	w	8 J.	19 400	7,440	7,21	4,51
3				7,485	8,41	3,76
2	w	12 J.	40 400	7,435	7,24	6,20
4				7,515	8,13	5,22
5	m	4 Mo.	6 100	7,415	6,3	5,10
7				7,505	8,3	4,30
6	m	1,1 J.	8850	7,375	7,3	4,11
8				7,475	8,3	3,86
9	m	10 Mo.	6 580	7,375	5,08	4,51
10				7,475	8,18	3,60
11	m	3 Mo.	4 870	7,360	4,88	3,95
12				7,480	7,78	2,56
13	w	4 Mo.	5 920	7,390	7,1	4,31
14				7,410	8,8	4,68
24	m	3 Mo.	5 580	7,395	6,7	5,18
18				7,460	7,8	3,75
19	w	4 Mo.	7 090	7,490	6,3	3,43
23				7,580	8,5	3,21
						0,225
						0,247
						0,216
						0,181
						0,279
						0,204
						0,282
						0,254
						0,231
						0,213
						0,216
						0,218
						0,218
						0,230
						0,266
						0,236
						0,225
						0,247

Belastung Nr.	Geschlecht Alter	Körpergew. [g]	akt. Blut- pH	Urin- pH	t _{halb} [h]	Δ' [ml/g]
44	w 3 Mo.	3550	7,400	7,15	4,97	0,238
46			7,475	8,5	3,52	0,233
41	w 3 Mo.	4 700	7,365	6,75	4,57	0,258
47			7,425	8,5	3,19	0,270
78	m 3 Mo.		7,420	5,4	6,8	
79			7,600	7,9	2,3	
80	w 4 Mo.		7,390	7,0	4,0	
81			7,600	7,9	2,3	
82	w 10 Mo.		7,370	5,8	6,7	
83			7,410	6,8	4,9	
48	m 10 Mo.	8 570	7,410	6,8	3,96	0,231
50			7,465	8,2	3,09	0,251

S U L F A S O M I D I N

Stoffwechselstandardgrößen unter Normalbedingungen u. nach SÄUERUNG am selben Patienten

Belastung Nr.	Geschlecht Alter	Körpergew. [g]	akt. Blut- pH	Urin- pH	t _{halb} [h]	Δ' [ml/g]
19	w	4 Mo.	7,490	6,3	3,43	0,225
20			7,300	4,4	4,63	0,273
21	m	6 Mo.	7,395	6,9	5,48	0,269
22			7,180	4,6	5,96	0,2143
26	m	8 Mo.	7,370	5,9	4,56	0,207
29			7,180	4,6	7,53	0,266
27	m	8 Mo.	7,370	7,2	3,48	0,233
30			7,295	4,48	3,91	0,238
31	m	2,2 J.	7,445	6,6	2,97	0,190
33			7,300	4,55	3,44	0,196
34	w	10,3 J.	7,395	8,5	5,36	0,213
36			7,260	5,4	6,60	0,247
35	m	8 J.	7,425	7,25	4,29	0,214
37			7,285	5,4	6,43	0,259
38	w	4 Mo.	7,480	7,0	4,48	0,262
42			7,435	4,88	4,78	0,266

Belastung Nr.	Geschlecht Alter	Körpergew. [g]	akt. Blut- pH	Urin- pH	t _{halb} [h]	Δ' [ml/g]
39	m	10200	7,430	6,4	4,46	0,239
43			7,315	5,0	4,61	0,227
49	m	6 730	7,410	7,3	3,79	0,239
51			7,200	4,53	4,47	0,232
52	m	48 800	7,410	5,53	3,16	0,159
53			7,345	5,2	4,02	0,185
59	w	16 500	7,425	7,4	3,43	0,215
61			7,130	4,67	6,42	0,244
60	w	51 800	7,425	5,58	3,07	0,144
62			7,255	4,81	5,31	0,187
67	m	19 600	7,405	6,5	3,84	0,197
71			7,230	4,87	5,43	0,246

S U L F A S O M I D I N

Stoffwechselstandardgrößen bei zweimaliger Belastung desselben Patienten (Kontrollgruppe)

Belastung Nr.	Geschlecht Alter	Körpergew. [g]	akt. Blut- pH	Urin- pH	t _{halb} [h]	Δ' [ml/g]
40 44	w 3 Mo.	3 550	7,410 7,400	7,62 7,15	4,33 4,97	0,248 0,238
41 45	w 3 Mo.	4 700	7,365 7,370	6,75 6,4	4,57 4,49	0,258 0,295
52 57	m 11,5 J.	48 800	7,410 7,345	5,53 5,2	3,16 3,02	0,159 0,188
54 58	w 13,5 J.	59 500	7,410 7,410	5,67 7,7	5,16 5,51	0,176 0,191
55 56	m 13 J.	42 000	7,390 7,370	6,7 6,0	3,36 3,85	0,174 0,179
59 63	w 4,5 J.	16 500	7,425 7,415	7,4 5,42	3,43 3,65	0,215 0,207
60 64	w 13 J.	51 800	7,425 7,370	5,58 4,93	3,07 3,91	0,144 0,159

Belastung Nr.	Geschlecht Alter	Körpergew. [g]	akt. Plut- pH	Urin- pH	t _{halb} [h]	Δ' [ml/g]
65	m	10 Mo.	9 660	7,415	3,94	0,209
68				7,410	4,19	0,195
66	m	10 Mo.	9 000	7,410	3,33	0,219
69				7,410	3,69	0,260
67	m	6 J.	19 600	7,405	3,84	0,197
70				7,400	4,60	0,220
72	m	3 Mo.	4 100	7,405	3,60	0,226
73				7,400	4,46	0,291
74	w	4,7 J.	15 000	7,390	4,31	0,228
76				7,390	3,75	0,235
75	m	5 Mo.	5 700	7,450	5,86	0,278
77				7,340	6,04	0,270

P A R A M I N O H I P P U R S Ä U R E

Stoffwechselstandardgrößen unter Normalbedingungen u. nach ALKALISIERUNG am selben Pat.

Belastung Nr.	Geschlecht Alter	Körpergew. [g]	akt. Blut pH	Urin- pH	t _{halb} [min]	Δ [ml/g]
1	w	19	7,405	6,5	10,76	0,208
3			7,485	8,1	8,10	0,171
2	w	40	7,415	7,23	16,2	0,202
4			7,470	8,13	12,0	0,177
5	m	6	7,380	5,5	10,8	0,219
7		100	7,460	8,17	14,4	0,252
6	m	8	7,400	5,89	12,9	0,237
8	1,1 Mo.	850	7,465	8,33	11,5	0,174
9	m	6	7,350	4,90	15,3	0,221
10	10 Mo.	580	7,470	8,29	13,5	0,227
11	m	4	7,345	4,82	19,7	0,372
12	3 Mo.	910	7,435	7,63	12,8	0,279
13	w	5	7,380	5,35	15,0	0,229
14		920	7,410	8,0	14,7	0,263

Belastung Nr.	Geschlecht Alter	Körpergew. [g]	akt. Blut- pH	Urin- pH	t _{halb} [min]	Δ [ml/g]
17	m 3 Mo.	5 580	7,375	5,7	19,5	0,270
18			7,440	7,1	14,9	0,301
19	w 4 Mo.	7 080	7,420	5,2	9,32	0,242
22			7,535	6,0	7,09	0,233
39	w 3 Mo.	3 550	7,345	7,62	24,1	0,340
45			7,470	7,8	18,2	0,318
40	w 3 Mo.	4 700	7,375	6,75	13,1	0,260
46			7,410	8,3	9,85	0,211
47	m 10 Mo.	8 570	7,355	5,45	11,3	0,235
49			7,520	8,0	8,92	0,229
53	w 13,5 J.	59 500	7,400	5,98	9,85	0,165
54			7,515	8,07	8,31	0,172
82	m 8 Mo.	8 200	7,395	6,21	13,2	0,261
84			7,565	8,25	11,2	0,271

P A R A M I N O H I P P U R S Ä U R E

Stoffwechselstandardgrößen unter Normalbedingungen u. nach SÄUERUNG am selben Pat.

Belastung Nr.	Geschlecht Alter	Körpergew. [g]	akt. Blut- pH	Urin- pH	t _{halb} [min]	Δ [ml/g]
15	m	1,1 J.	7,390	6,82	9,16	0,207
16			7,200	4,65	12,2	0,239
19	w	4 Mo.	7,420	5,18	9,32	0,242
20			7,265	4,4	9,32	
23	m	6 Mo.	7,440	5,63	11,6	0,159
21			7,100	4,58	14,2	0,174
24	m	8 Mo.	7,365	5,21	15,5	0,221
27			7,200	4,71	20,2	0,279
25	m	8 Mo.	7,395	6,63	10,5	0,198
28			7,235	4,41	10,6	0,215
34	m	4 Mo.	7,375	5,6	11,9	
30			7,210	5,23	11,9	0,293
29	m	2,2 J.	7,435	6,62	8,58	0,164
31			7,320	4,67	10,3	0,214
32	w	10,3 J.	7,385	6,33	9,57	0,169
35			7,295	5,51	9,72	0,176
33	w	8,2 J.	7,420	7,8	9,71	0,192
36			7,320	5,0	10,6	0,212

Belastung Nr.	Geschlecht Alter	Körpergew. [g]	akt. Blut- pH	Urin- pH	t _{halb} [min]	Δ [ml/g]
37 41	w 4 Mo.	6 060	7,405 7,345	5,4 4,73	15,2 16,2	0,258 0,285
38 42	w 11 Mo.	10 200	7,435 7,265	7,33 4,94	11,3 12,4	0,191 0,241
48 50	m 4 Mo.	6 730	7,435 7,170	7,23 4,32	13,3 13,2	0,282
51 52	m 11,5 J.	48 800	7,400 7,360	5,31 5,23	11,3 9,74	0,170 0,145
59 57	w 4,5 J.	16 500	7,385 7,190	5,12 4,70	7,58 8,16	0,187 0,169
60 58	w 13 J.	51 800	7,390 7,285	4,88 4,94	8,23 9,38	0,127 0,160
73 76	m 4,3 J.	15 000	7,430 7,270	7,17 4,87	8,95 12,3	0,251 0,321
71 75	w 6 J.	24 000	7,465 7,300	7,6 4,7	7,72 9,82	0,212 0,243

PARAAMINOHIPPURSÄURE

Stoffwechselstandardgrößen bei zweimaliger Belastung desselben Patienten (Kontrollgruppe)

Belastung Nr.	Geschlecht Alter	Körpergew. [g]	akt. Blut- pH	Urin- pH	t _{halb} [min]	Δ' [ml/g]
26	m 4 Mo.	4 600	7,395	6,18	13,9	0,285
34			7,375	5,6	11,9	
39	w 3 Mo.	3 550	7,345	7,62	24,1	0,340
43			7,405	7,0	23,4	0,313
40	w 3 Mo.	4 700	7,375	6,75	13,1	0,260
44			7,370	6,31	11,1	0,248
55	w 4,5 J.	16 500	7,455	7,1	8,52	0,176
59			7,385	5,12	7,58	0,187
56	w 13 J.	51 800	7,430	5,58	9,78	0,165
60			7,390	4,88	8,23	0,127
61	m 10 Mo.	9 660	7,415	5,6	9,87	0,193
63			7,410	5,12	12,5	0,196
62	m 10 Mo.	9 000	7,410	6,18	10,6	0,199
64			7,410	5,72	11,4	0,250
65	m 2 Mo.	4 100	7,395	6,88	15,4	0,294
66			7,400	7,13	16,3	0,250

Belastung Nr.	Geschlecht Alter	Körpergew. [g]	akt. Blut- pH	Urin- pH	t _{halb} [min]	Δ [ml/g]
67	w 4,7 J.	15 000	7,390	6,36	7,92	0,177
68			7,390	7,1	8,95	0,178
69	w 7 J.	20 000	7,420	7,83	8,58	0,192
72			7,420	7,22	8,87	0,179
70	m 4,3 J.	15 000	7,420	6,37	9,85	0,217
73			7,430	7,17	8,95	0,251
71	w 6 J.	24 000	7,465	7,6	7,72	0,212
74			7,470	5,43	7,93	0,225
77	m 12 J.	39 000	7,420	7,22	8,65	0,179
80			7,410	7,34	8,44	0,163
78	m 7 J.	20 000	7,440	5,98	8,59	0,218
79			7,430	7,4	8,59	0,208
81	m 6,6 J.	22 600	7,410	5,43	8,60	0,168
83			7,405	7,58	8,79	0,171
82	m 8 Mo.	8 200	7,395	6,61	13,2	0,261
85			7,375	8,02	11,6	0,273

BROMSULPHALEIN

Stoffwechselstandardgrößen unter Normalbedingungen u. nach ALKALISIERUNG am selben Pat.

Belastung Nr.	Geschlecht Alter	Körpergew. [g]	akt. Blut- pH	Urin- pH	t _{halb} [min]	Δ' [ml/g]		
1	w	7,8 J.	19	400	7,405	6,5	7,62	0,104
3					7,470	8,17	6,80	0,064
2	w	12 J.	40	400	7,415	7,23	9,99	0,058
4					7,465	8,13	6,99	0,042
5	m	4 Mo.	6	100	7,380	5,5	6,88	0,069
6					7,465	8,17	12,9	0,141
7	m	10 Mo.	6	580	7,375	4,9	7,63	0,069
8					7,480	8,29	6,76	0,063
9	m	3 Mo.	4	910	7,345	4,82	10,8	0,110
10					7,445	7,63	8,46	0,103
11	w	4 Mo.	5	920	7,365	5,35	8,41	0,055
12					7,415	8,0	4,70	0,036
14	m	3 Mo.	5	580	7,305	5,64	7,11	0,073
13					7,440	7,1	5,73	0,083

Belastung Nr.	Geschlecht Alter	Körpergew. [g]	akt. Blut- pH	Urin- pH	t _{halb} [min]	Δ' [ml/g]
33	w 3 Mo.	3 550	7,405	7,0	8,56	0,070
35			7,475	7,2	9,89	0,086
34	w 3 Mo.	4 700	7,375	6,31	6,81	0,057
36			7,440	8,3	8,00	0,064
37	m 10 Mo.	8 570	7,355	5,45	5,99	0,062
39			7,445	8,0	6,72	0,076
43	w 13,5 J.	59 500	7,400	5,98	10,8	0,058
47			7,510	8,07	9,92	0,039
76	m 8 Mo.	8 200	7,395	6,21	3,48	0,042
79			7,565	8,25	4,96	0,044

B R O M S U L P H A L E I N

Stoffwechselstandardgrößen unter Normalbedingungen u. nach SÄUERUNG am selben Pat.

Belastung Nr.	Geschlecht Alter	Körpergew. [g]	akt. Blut- pH	Urin- pH	t _{halb} [min]	J' [ml/g]
13a	w	4 Mo.	7,420	5,18	7,37	0,088
15			7,285	4,4	5,72	0,091
17	m	6 Mo.	7,445	5,63	7,02	0,047
16			7,150	4,58	6,16	0,043
19	m	8 Mo.	7,365	5,21	10,9	0,051
22			7,240	4,71	11,6	0,073
20	m	8 Mo.	7,375	6,63	4,12	0,036
20a			7,215	4,57	4,02	0,036
21	m	4 Mo.	7,410	6,18	8,38	0,071
24			7,220	5,39	10,6	0,054
23	m	2,2 J.	7,445	6,62	5,64	0,071
25			7,315	4,67	5,44	0,069
26	w	10 J.	7,395	6,33	8,42	0,071
26a			7,290	5,51	8,20	0,074
27	m	8,2 J.	7,425	7,8	6,79	0,054
28			7,335	5,0	4,64	0,045

Belastung Nr.	Geschlecht Alter	Körpergew. [g]	akt. Blut- pH	Urin- pH	t _{halb} [min]	Δ' [ml/g]
29	w 4 Mo.	6 060	7,420	5,37	4,69	0,062
32			7,330	4,73	4,19	0,060
38	m 4 Mo.	6 730	7,435	7,23	3,35	0,058
40			7,160	4,3	4,13	0,068
41	m 11,5 J.	48 800	7,400	5,31	6,87	0,060
42			7,355	5,23	5,73	0,050
44	w 4 J.	16 700	7,390	7,77	4,44	0,085
48			7,310	4,81	4,52	0,056
49	w 4,5 J.	16 500	7,455	7,1	4,73	0,054
51			7,265	4,7	4,67	0,053
50	w 13 J.	51 800	7,430	5,58	6,82	0,037
52			7,300	4,94	5,44	0,040
67	m 4,2 J.	15 000	7,430	7,17	3,56	0,049
70			7,310	4,87	4,12	0,044
65	w 6 J.	24 000	7,465	7,6	5,57	0,070
69			7,320	4,7	10,6	0,119

B R O M S U L P H A L E I N

Stoffwechselstandardgrößen bei zweimaliger Belastung desselben Pat. (KONTROLLGRUPPE)

Belastung Nr.	Geschlecht Alter	Körpergew. [g]	akt. Blut- pH	Urin- pH	t _{halb} [min]	Δ' [ml/g]
30	w	3 550	7,345	7,62	8,71	0,067
33			7,405	7,0	8,56	0,070
31	w	4 700	7,375	6,75	7,41	0,045
34			7,375	6,31	6,81	0,057
45	m	42 000	7,390	6,03	6,17	0,047
46			7,370	5,78	5,54	0,037
49	w	16 500	7,455	7,1	4,73	0,054
53			7,385	5,12	4,92	0,054
50	w	51 800	7,430	5,58	6,82	0,037
54			7,390	4,88	6,84	0,044
55	m	9 660	7,415	5,6	6,46	0,052
57			7,410	5,12	7,08	0,068
56	m	9 000	7,410	6,18	6,37	0,054
58			7,410	5,72	7,41	0,067
59	m	4 100	7,395	6,88	7,57	0,052
60			7,400	7,13	5,40	0,059

Belastung Nr.	Geschlecht Alter	Körpergew. [g]	akt. Blut- pH	Urin- pH	t _{halb} [min]	Δ' [ml/g]	
61	w	4,7 J.	15 000	7,390	6,36	4,29	0,071
62				7,390	7,1	5,60	0,052
63	w	7 J.	20 000	7,420	7,83	6,04	0,057
66				7,420	7,22	6,66	0,052
64	m	4,2 J.	15 000	7,420	6,37	3,60	0,051
67				7,430	7,17	3,56	0,049
65	w	6 J.	24 000	7,465	7,6	5,57	0,070
68				7,470	5,43	6,14	0,088
71	m	12 J.	39 000	7,420	7,22	5,30	0,058
74				7,410	7,34	4,75	0,054
72	m	7 J.	20 000	7,440	5,98	3,81	0,037
73				7,430	7,4	5,10	0,062
75	m	6,6 J.	22 600	7,410	5,43	4,36	0,042
77				7,405	7,58	5,66	0,080
76	m	8 Mo.	8 200	7,395	6,21	3,48	0,042
80				7,375	7,43	3,47	0,040
78	w	10 Mo.	7 000	7,450	6,05	3,01	0,064
81				7,460	6,44	3,63	0,048

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. ARIAS, I. M. On the structure and function of Y protein
Chem.-Biol. Interactions 2, 237 (1971)
2. ARITA, T., Transformation and excretion of drugs in
R. HORI, biological systems. VI. Correlation between
M. TAKADA, renal excretion and biotransformation of
S. AKUZU und sulfisomidine and sulfamethizole
A. MISAWA Chem. Pharmaceut. Bull. 19, 937-944 (1971)
3. BAER, J. E., Renal elimination of 3-Methylamino-iso-
S. F. PAULSON, camphane hydrochloride (mecamylamine)
H.F. RUSSO and Amer. J. Physiol. 186, 180-186 (1956)
K. H. BEYER
4. BAHLMANN, M. Untersuchungen über die Para-Aminohippur-
und B.OCHWALDT säure-Clearance in Acidose
 Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. u.
 Pharmak. 250, 397-404 (1965)
5. BARTH, H. und Untersuchungen über die Bewertung von
F. GÖRLITZ Clearance-Bestimmungen mit der Halbwerts-
 zeit-Methode nach H. Wittkopf
 Klin. Wschr. 31, 274-277 (1953)
6. BECKETT, A.H. Rhythmic urinary excretion of amphetamine
and M.ROWLAND in man
 Nature (London) 204, 1203-1204 (1964)
7. BENNHOLD, H. Über den Bindungsunterschied lebergängiger
H. OTT und Substanzen an die Serumweißkörper
M. WIECH Dtsch. Med. Wschr. 75, 11-15 (1950)
8. BERTHELOT, P., Mechanism of phenobarbital-induced
D. DHUMEAUX, hypercholeresis in the rat
S. ERLINGER Amer. J. Physiol. 219, 809-813 (1970)
und A. M.
PREAUX
9. BERTRAM, D., Die Elimination von para-Aminohippursäure
H. KIND beim Kind
und Z. Kinderheilk. 108, 208-220 (1970)
E. GLAUTKE

10. BEYER, K. H., The formation and excretion of
H. F. RUSSO, acetylated sulfonamides
E. A. PATCH, J. Lab. Clin. Med. 31, 65-71 (1946)
L. PETERS and
K. L. SPRAGUE

11. BRATTON, A. C. A new coupling component for sulfanil-
and E. K. amide determination
MARSHALL J. Biol. Chem. 128, 537-550 (1939)

12. BRAUN, W. Zur Abhängigkeit der Adrenalinausschei-
dung vom Urin-pH
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path.
u. Pharmacol. 249, 191-194 (1964)

13. BRAUN, W., Zur Bedeutung pH-abhängiger Diffusions-
I. HESSE und vorgänge für die Nierenfunktion
G. MALORNY Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path.
u. Pharmacol. 245, 457-470 (1963)

14. BRAUN, W., Der Einfluß von Änderungen des Urin-pH
W. ZSCHALER auf die Ausscheidung von Aminosäuren an
und C. WEISS der isoliert perfundierten Rattenniere
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.
u. exp. Path. 256, 397-406 (1967)

15. BRIDGES, J.W., Species differences in the metabolism
S. R. WALKER and excretion of sulphasomidine and
and R. T. sulphamethomidine
WILLIAMS Biochem. J. 111, 173-179 (1969)

16. BRODIE, B. B. Some physico-chemical factors in drug
and C. A. M. action
HOBGEN J. Pharm. Pharmacol. 2, 345-380 (1957)

17. DETTLI, L. und Der Einfluß des Urin-pH auf die Elimina-
P. SPRING tionsgeschwindigkeit einiger Sulfanil-
amid-Derivate
3rd Int. Congr. Chemother. p. 641-644
Stuttgart: Thieme-Verlag 1964

18. Pharmakokinetik und klinische Pharmakologie
In: K. Lohmann (Hrsg.): Beiträge zur
klinischen und biochemischen Pharmakologie
Berlin: VEB Verlag Volk und Gesundheit 1969

19. Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen, 7. Auflage
Basel 1968

20. DONATH, A., Der Bromsulphaleintest im Säuglingsalter
S. EDUAH und Helv. Paed. Acta 6, 634-646 (1971)
J. P. COLOMBO

21. DOST, F. H. Grundlagen der Pharmakokinetik
Stuttgart: Thieme-Verlag 1968

34. HARGREAVES, T. The liver and bile metabolism
Amsterdam, New York: Appleton-Century-
Crofts 1968
35. HERKEN, W. Organverteilung und Ausscheidung von
und N. Procainamid bei der Ratte in Abhängig-
RIETBROCK keit vom pH-Gradienten
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmac.
264, 99-109 (1969)
36. INGELFINGER, Studies with bromsulphalein; I. Its
F. J., S. E. disappearance from blood after single
BRADLEY, A. I. intravenous injection
MENDELOFF and Gastroenterol. 11, 646-657 (1948)
Ph.KRAMER
37. JACOBS, M. H. Some aspects of cell permeability to
weak electrolytes
Cold Spring Harbor Sympos. Quant. Biol.
8, 30-39 (1940)
38. JAILER, J. W., The influence of orally administered
M. ROSENFELD alkali and acid on the renal excretion
and J. A. of quinacrine, chloroquine and santoquine
SHANNON J. Clin. Invest. 26, 1168-1172 (1947)
39. JENSON, R. L., Renal tubular function during severe
G. J. TOBIAS, metabolic acidosis
J. F.GREANEY, Amer. J. Physiol. 179, 188-190 (1954)
A. S. RELMAN
and W. B.
SCHWARTZ
40. KOSTENBAUDER, Control of urine pH and its effect on
H. B., J. B. sulfaethidole excretion in humans
PORTNOFF and J. Pharm. Sci. 51, 1084-1089 (1962)
J.V.SWINTOSKY
41. KRAUER, B., Zur Pharmakokinetik der Sulfonamide
P. SPRING und im ersten Lebensjahr
L. DETTLI Pharmacol. Clin. 1, 47-53 (1968)
42. KRÜGER- Theorie der Wirkung bakteriostatischer
THIEMER, E. Chemotherapeutica
Jber. Tuberk.-Forsch.-Inst. Borstel
5, 316-400 (1961)
43. Sulfanilamide und verwandte Chemo-
therapeutica
In: J. Kimmig (Hrsg.): Handb. Haut- u.
Geschlechtskrh. Erg.-Werk, Bd. V/1
Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1961
44. Die experimentelle Bewertung neuer Sulf-
anilamide als Vorbereitung ihrer
klinischen Prüfung
Klin. Wschr. 40, 153-158 (1962)

45. KURZ, H. und E. MOHR Der Einfluß von Acidose und Alkalose auf die Bindung von Arzneimitteln an Plasmaproteine
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. exp. Path. 260, 164 (1968)
46. LANGECKER, H., und H. WITZGALL Beziehung zwischen Stoffwechselvorgängen und renalem Ausscheidungsmodus bei Sulfonamiden
Klin. Wschr. 40, 32-34 (1962)
47. LEVI, A. J., Z. GATMAITAN and I.M.ARIAS Two hepatic cytoplasmatic protein fractions, Y and Z, and their possible role in the hepatic uptake of bilirubin, sulpho-bromophthalein, and other anions
J. Clin. Invest. 48, 2156-2167 (1969)
48. LEW, H. S., E. C. LEE, K.S. LEE and S. K. HONG Urinary and biliary excretion of dyes in acidosis and alkalosis in the dog
Amer. J. Physiol. 203, 644-648 (1962)
49. LOOP, W. Die Sulfapyrimidine
Wiss. Beiblatt Nr. 14 zu Mat. Med. Nordmark 1955
50. LORBEER, S. H. and H. SHAY Entero-hepatic circulation of bromsulphalein. I. Studies on man with special reference to the clinical BSP test
Gastroenterol. 20, 262-271 (1952)
51. MILNE, M. D., B. H. SCRIBNER and M. A. CRAWFORD Non-ionic diffusion and the excretion of weak acids and bases
Amer. J. Med. 24, 709-729 (1958)
52. MILNE, M. D., M.A. CRAWFORD, C.B. GIRAO and L. LOUGHRIDGE The excretion of indolacetic acid and related indolic acids in man and the rat
Clin. Sci. 19, 165-179 (1960)
53. ORLOFF, J. and R.W. BERLINER Relationship between urine pH and weak electrolyte excretion in the dog
Federation Proc. 13, 107 (1954)
54. The mechanism of the excretion of ammonia in the dog
J. Clin. Invest. 35, 223-235 (1956)
55. ÖSTBERG, O. Studien über die Zitronensäureausscheidung der Menschennieren in normalen und pathologischen Zuständen
Skand. Arch. Physiol. 62, 81-222 (1931)

56. OVERTON, E. Über die osmotischen Eigenschaften der Zelle in ihrer Bedeutung für die Toxikologie und Pharmakologie
Z.physik. Chemie 22, 189-209 (1897)
57. PARKER, W.A. Factors influencing plasma concentrations of salicylate
Quart. J. Med. 17, 229-246 (1948)
58. PAUMGARTNER, G. Effect of phenobarbital on bile flow and bile salt excretion in the rat
W. HORAK,
P. PROBST and
G. GRABNER
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. 270, 98-101 (1971)
59. PETERSON, O.L. The effect of food and alkali on the absorption and excretion of sulfonamide drugs after oral and duodenal administration
and
M. FINLAND
Amer. J. Med. Sci. 204, 581-588 (1942)
60. PHILP, J.R., Mercaptide conjugation in the uptake and secretion of sulfobromophthalein
G.M. GRODSKY
and
J.V. CARBONE
Amer. J. Physiol. 200, 545-547 (1961)
61. PILLER, M. Eiweißbindung und Verteilung von Bromsulphalein im Organismus
Schweiz. Med. Wschr. 30, 1034-1039 (1963)
62. PLÜTNER, K., Die quantitative Bestimmung der renalen Bromsulphaleinausscheidung als Leberfunktionsprobe
H.A. KÜHN und
W. WIRSCHING
Dtsch. Med. Wschr. 46, 2051-2055 (1958)
63. PRIESTLY, B.G. Sulfobromophthalein metabolism and excretion in rats with iodomethane-induced depletion of hepatic glutathione
and
G.L. PLAA
J. Pharmacol. exp. Ther. 174, 221-231 (1970)
64. RECTOR, F.C., Relation of ammonia excretion to urine pH
D.W. SELDIN,
A.D. ROBERTS
and
J.H. COPENHAVER
Amer. J. Physiol. 179, 353-358 (1954)
65. REUBI, F.C., A discrepancy between renal extraction and urinary excretion of various substances (para-aminohippurate, mannitol, creatinine, thiosulphate) in man
H.A. SCHROEDER,
P.H. FUTCHER
and
C. REUBI
J. appl. Physiol. 3, 63-76 (1950)

66. REYES, H.,
A.J. LEVI and
I.M. ARIAS Drug induction of organic anionbinding protein in rat liver and its physiological consequence
J. Clin. Invest. 48, 68a (1969)
67. RICHARDS, T.G. The plasma concentration of Bromsulphalein (B.S.P.) after single intravenous injection in normal and abnormal human subjects
In W. Taylor (Hrg.): The biliary system, Oxford 1965
68. RIEDER, J. Physikalisch-chemische und biologische Untersuchungen an Sulfonamiden
Arzneim.-Forsch. 13, 81-88 (1963)
69. RIETBROCK, N.
und
W. HERKEN Verteilung und Ausscheidung von Pharmaka in Abhängigkeit vom Säure-Basenstatus
Der Anaesthesist 19, 60-66 (1970)
70. RIND, H. und
E. GLADTKE Pharmakokinetische Untersuchungen zur Sulfonamidtherapie bei Trimenon-Kindern
Mschr. Kinderheilk. 112, 239-240 (1964)
71. SACHS, L. Statistische Auswertungsmethoden
2. Auflage, Berlin-Heidelberg-New York, Springer-Verlag 1968
72. SANDLER, M.
und
R.G. SPECTOR Effect of urinary pH on 5-hydroxytryptamine excretion in the rat
Nature (Lond.) 189, 838-840 (1961)
73. SCHACHTER, D.
and
J.G. MANIS Salicylate and salicyl conjugates: Fluorimetric estimation, biosynthesis and renal excretion in man
J. Clin. Invest. 37, 800-806 (1958)
74. SCHOLTAN, W.
und
C. GLOXHUBER Die Eiweißbindung von Bilirubin und Bromsulphalein
Arzneim.-Forsch. 16, 520-528 (1966)
75. SMITH, P.K.,
H.L. GLEASON,
C.G. STOLL
and
S. OGORZALEK Studies on the pharmacology of salicylates
J. Pharmacol. exp. Ther. 87, 237-255 (1946)
76. SMULL, K.,
R. WEGRIA and
J. LELAND The effect of sodium bicarbonate on the serum salicylate level
J. Amer. Med. Ass. 125, 1173-1175 (1944)

77. SPRING, P. Die Bindung einiger Sulfanilamide an die Bluteiweißkörper des Menschen
Arzneim.-Forsch. 16, 346-354 (1966)
78. THOMPSON, H.E. Modifying action of calcium and sodium bicarbonate on salicylate intoxication
and
C.A. DRAGSTEDT Arch. Int. Med. 54, 308-312 (1934)
79. TUDVAD, E. Inulin and PAH clearance in newborn infants
und
J. VESTERDAL Scand. J. clin. Lab. Invest. 1, 345 (1949)
80. VERSCHURE, J.C.M. Clinical use of measurements of clearance and maximum capacity of the liver
Acta Med. Scand. 142, 409-419 (1952)
81. VOGT, D. und Eine Mikromethode zur Leberfunktionsprüfung mit Bromsulphthalein
K. STEHR Med. Mschr. 10, 154-158 (1956)
82. WADDEL, W.J. The distribution and excretion of phenobarbital
and
T.C. BUTLER J. Clin. Invest. 36, 1217-1226 (1957)
83. WICHMANN, H.M., Die Elimination von Bromsulphalein beim
H. RIND und Kind
E. GLADTKE Z. Kinderheilk. 103, 262-276 (1968)
84. WINKLER, K. The kinetics of elimination of bromsulphalein in man after single injection and continuous infusion
In W. Taylor (Hrg.): The biliary system, Oxford: Blackwell 1965
85. WITTKOPF, H. Eine Vereinfachung der Nierenfunktionsprüfung mit Paraaminohippursäure nach der Clearancemethode
Klin. Wschr. 29, 191-193 (1951)
86. WOODRUFF, M.W., The renal transport of nitrofurantoin
R.L. MALVIN J. Amer. Med. Ass. 175, 1132-1135 (1961)
and
I.M. THOMPSON

Herrn Prof. Dr. med. F. H. D o s t danke ich
sehr für sein Interesse und die großzügige
Förderung meiner Arbeit in der Gießener Univer-
sitäts-Kinderklinik.

Herr Prof. Dr. med. E. G l a d t k e überließ
mir das interessante Thema, gab viele wichtige
Anregungen und unterstützte mich sehr mit seiner
steten Hilfsbereitschaft.

Beiden Lehrern verdanke ich mein Interesse für
die klinisch-pharmakologische Forschung.

Lebenslauf

Am 21. 5. 1942 wurde ich, Ivar Roots, als Sohn des o. Professors Dr. med. vet. Elmar Roots und seiner Ehefrau Jutta, geb. Gross, in Berlin geboren.

Die Grundschule und das Gymnasium besuchte ich in Gießen, wo ich auch 1962 mit dem Medizinstudium begann. Nach dem Physikum studierte ich ein Jahr in Berlin, kehrte nach Gießen zurück und bestand 1968 die Ärztliche Prüfung.

Meine Medizinalassistentenzeit absolvierte ich an der Gießener Universitätskinder- und Frauenklinik, an der Medizinischen Klinik der Universität Marburg und an der Chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Neukölln in Berlin.

Nach der Approbation als Arzt (1970) wurde ich wissenschaftlicher Assistent am Institut für Klinische Pharmakologie der Freien Universität Berlin.

Ich bin verheiratet und habe eine Tochter.

FOTO-DRUCK LENZ · 63 Gießen · Riegelpfad 32/Ecke Ludwigstraße
Telefon 0641 - 77449